UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

Année 1972 N° 47

LE DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE PRIMITIVE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en avril 1972

PAR

Jean DARNAUD
Interne des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM.	Y. DENARD	*Président*
	R. RUFFIE	*Assesseurs*
	Cl. BOULARD	
	M. ARMENGAUD	
	R. VOISIN	*Suppléant*

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1972

DARNAUD (Jean). —

Le Diabète de l'Hémochromatose Primitive. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1972, in-8° (128 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1972, n° 47).

DARNAUD (Jean). —

Le Diabète de l'Hémochromatose Primitive. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1972, in-8° (128 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1972, n° 47).

DARNAUD (Jean). —

Le Diabète de l'Hémochromatose Primitive. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1972, in-8° (128 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1972, n° 47).

DARNAUD (Jean). —

Le Diabète de l'Hémochromatose Primitive. —

Toulouse, Imp. Cléder, 1972, in-8° (128 pages). —

(Thèse Médecine, Toulouse, 1972, n° 47).

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN
3e Vice-Président	M. MOUNIQ

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN	M. MONNIER	Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET	Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Doyen honoraire	M. BRUSTIER		
Professeur honoraire	M. VALLOIS	Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. TAPIE	Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. DELAS	Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. RISER	Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. BUGNARD	Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. VINCENT	Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. MOREL	Professeur honoraire	M. JAHIER

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan	Anatomie Pathologique	M. FABRE Jacques	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan	Anatomie Appliquée	.....	.....
Clinique Chirurgicale	M. FICAT	Rangueil	Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil	Bactériologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan	Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan	Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique	M.	.....	Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil	Chimie Biologique	M. VALDIGUIE P.	Purpan
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan	Electro-Radiologie	M. MARQUES	Rangueil
Clinique des maladies des voies urinaires	M. LHEZ	Purpan	Embryologie Générale	M. BROUSSY Jean	Purpan
Clinique des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan	Hématologie	M. RUFFIE Jacques	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. SOREL	Purpan	Histologie	M. BIMES	Rangueil
Clinique Médicale de la première enfance	M.	.....	Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil	Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil	Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil	Médecine Légale et Médecine du Travail	M. PLANQUES	Purpan
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil	Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI .	Rangueil	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale	M. CALVET	Purpan	Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan	Physiologie	M. LAPORTE Yves	Rangueil
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE René	Purpan	Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan	Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE Jacques	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan	Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil	Oto-Rhino-Laryngologie	M. CLAUX	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil	Physiologie	M. MONTASTRUC	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GEDEON	Rangueil	Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan			
Médecine Générale	M. RASCOL	Purpan			

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan	Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan	Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil	Pédiatrie	M. DALOUS	Purpan
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan	Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO Jacques	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil	Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan	Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Electro-Radiologie	M. PONS	Purpan	Pédiatrie	M. REGNIER	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil	Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil	Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Anésthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil	Nephrologie	M. CONTE Jean	Purpan
Bcatériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil	Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie		
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan	plastique	M. UTHEZA Guy	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil	Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Chirurgie Générale	M. ESCAT Jean	Rangueil	Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan	Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil	Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil	Physiologie	M. GERAL J.P.	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER Georges	Rangueil	Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan	Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Immunologie, Hématologie, Maladies du			Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Sang	M. BIERME R.	Rangueil	Thérapeutique, Réanimation Médicale,		
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil	Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan	Urologie	M. PONTONNIER Francis	Purpan
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil			
Médecine Légale	M. GREZES-RUEFF	Purpan			

AGREGES

Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan	Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan	Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DIEULAFE	Rangueil	Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiotrie	M. LABOUCARIE	Purpan

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université M. PRINEAU J.P.

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891)

LE DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE PRIMITIVE

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

Année 1972 N° 47

LE DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE PRIMITIVE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en avril 1972

PAR

Jean DARNAUD
Interne des Hôpitaux

MEMBRES DU JURY

MM.	Y. DENARD	*Président*
	R. RUFFIE	*Assesseurs*
	Cl. BOULARD	
	M. ARMENGAUD	
	R. VOISIN	*Suppléant*

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
TOULOUSE

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

A MA FEMME ET A MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur DENARD

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
Médecin des Hôpitaux

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur RUFFIE

Professeur de Clinique Rhumatologique
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur BOULARD

Professeur de Pathologie Générale Médicale Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur ARMENGAUD

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur VOISIN

Chargé de cours à la Faculté

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
ET PARTICULIEREMENT A :

Monsieur le Professeur MERIEL

Professeur Honoraire
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY

Professeur de Biochimie Médicale

Monsieur le Professeur Agrégé SALVADOR

Maître de conférences Agrégé de Thérapeutique,
Réanimation Médicale, Rééducation Fonctionnelle, Hydrologie
Médecin des Hôpitaux

A NOS AMIS

Francis BAYARD

Jean-Pierre LOUVET

Pierre-Yves BOULARD

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

AVANT-PROPOS

A l'occasion de ce travail, nous tenons à exprimer notre reconnaissance aux Maîtres dont nous avons reçu l'enseignement et qui nous font l'honneur de constituer notre Jury de Thèse.

Monsieur le Professeur DENARD qui nous a toujours guidé avec une paternelle bienveillance et nous a fait bénéficier de ses grandes connaissances, de son remarquable sens clinique et de son affectueuse amitié. Que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance et de nos sentiments fidèles.

Monsieur le Professeur RUFFIE. L'extrême sollicitude qu'il nous a toujours manifesté et que nous devons, sans doute, pour une part à la longue et solide amitié qui le lie à notre père, l'admiration que nous ressentons pour la clarté de son enseignement, pour ses connaissances et pour son sens clinique particulièrement aigu, lui ont valu notre gratitude et notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur BOULARD qui nous a fait découvrir l'endocrinologie. L'étendue de sa culture, de ses qualités de clinicien et d'enseignant et ses profondes qualités humaines lui ont mérité notre admiration. Qu'il soit assuré de la grande reconnaissance que nous lui devons pour nous avoir accueilli parmi ses élèves.

Monsieur le Professeur ARMENGAUD. Vous nous avez prodigué vos encouragements et vos excellents conseils lors de notre préparation à l'Internat. Vous nous avez ensuite reçu dans votre service où vous nous avez réservé l'accueil le plus amical. Vous nous avez beaucoup appris. Nous vous prions de croire à notre reconnaissance et à notre admiration.

Monsieur le Docteur VOISIN, qui nous a initié à la gastro-entérologie avec toute sa compétence et toute sa gen-

tillesse. Vous nous avez toujours témoigné vos sentiments les plus affectueux. Veuillez croire à toute notre respectueuse amitié.

Nous tenons à remercier également :

Monsieur le Professeur MERIEL chez lequel nous avons eu la chance d'accomplir de nombreux stages d'externe et d'interne. Il a toujours été pour nous le Maître le meilleur et le plus bienveillant. Sa largeur de vue, sa haute culture et ses qualités humaines sont pour nous un exemple. Nous garderons toujours le souvenir de notre passage en Médecine Nord.

Monsieur le Professeur DOUSTE-BLAZY qui nous a ouvert avec la plus grande bienveillance les ressources de sa haute compétence et des moyens de travail de son laboratoire. Nous tenons à l'en remercier très vivement.

Monsieur le Professeur Agrégé Michel SALVADOR qui nous a guidé avec une extrême gentillesse pendant la préparation de notre internat. Nous avons conscience de lui devoir une grande partie de notre succès au concours. Nous tenons à l'en remercier ainsi que pour les sentiments affectueux qu'il a bien voulu nous témoigner en toute occasion.

La réalisation de ce travail n'a été possible que grâce à l'aide inestimable de tout un groupe de travail. C'est un plaisir pour nous de témoigner ici notre gratitude à tous ceux qui ont concouru à sa réalisation et d'abord à notre père :

Monsieur le Professeur DARNAUD, grâce à qui nous nous sommes initié aux complexités de la diabétologie.

Nous tenons à remercier également :

Mademoiselle MAILLOT, surveillante, ainsi que les infirmière des salles Claude Bernard et Naudin,

Madame KANY, secrétaire,

Mesdemoiselles DESPEYROUX et AGUIE, laborantines.

INTRODUCTION

Le diabète sucré est l'un des trois syndromes majeurs de l'hémochomatose idiopathique. Dès la première description de la maladie (59) il a été reconnu comme tel. Quant à Pierre MARIE (77), en créant la dénomination de « diabète bronzé », il l'a considéré comme l'élément dominant.

A cette époque lointaine, où l'on ne connaissait de la maladie que le stade ultime, le diabète, contre lequel aucune thérapeutique efficace ne pouvait être opposée, se montrait toujours très sévère, s'accompagnait d'une dénutrition rapide, et d'une acido-cétose qui allait s'aggravant jusqu'au coma terminal.

Sans aller aussi loin en arrière dans le temps, on s'aperçoit que les descriptions du diabète de l'hémochromatose données il y a à peine plus de vingt ans (14, 15) s'écartent sensiblement de ce que nous observons aujourd'hui. Il n'y est question que de diabète sévère, toujours acidosique, que de très fortes doses d'insuline parvenaient seules à contrôler tant bien que mal, car son instabilité était telle que la menace était constante aussi bien d'une flambée d'acido-cétose que des accidents hypoglycémiques les plus dramatiques.

C'est toujours, en somme, la description du diabète tel que nous l'observons encore au stade terminal de la maladie.

Or l'hémochromatose idiopathique est une maladie génétique du métabolisme du fer (94, 111) qui commence avec la naissance, mais n'est habituellement reconnue qu'entre la quarantaine et la soixantaine. Ainsi, elle est probablement l'affection qui connaît la plus longue latence, ou, plus exactement, celle qui demeure le plus longtemps méconnue. Le malade l'ignore parce qu'il n'en ressent aucun trouble, le médecin parce que le malade ne vient pas le consulter, ou parce que, n'ayant pas l'expérience des formes frustes, il n'y pense pas. Et pourtant les stigmates révélateurs existent dès le début.

Il est donc essentiel, pour bien connaître l'hémochromatose idiopathique, et pour la traiter de façon efficace et précoce, de savoir ce qui se dissimule derrière cette latence apparente. Nous commençons à peine à le découvrir, grâce à une meilleure connaissance des formes incomplètes, aux recherches systématiques faites dans les familles tarées, et parce que nous disposons enfin de méthodes de diagnostic beaucoup plus sûres que naguère : dosage de la sidérémie plasmatique, du taux de saturation de la sidérophiline, emploi du fer radioactif, mesure de l'élimination urinaire du fer, épreuves de surcharge en fer, et, par-dessus tout, pratique de routine de la ponction biopsie du foie.

Beaucoup plus souvent dépistée, plus tôt reconnue, beaucoup plus efficacement traitée, l'hémochromatose idiopathique a changé d'aspect et cette heureuse transformation n'a pas manqué d'influer sur l'apparence du diabète. Mais il reste encore difficile, dans une matière aussi mouvante, de parvenir à une mise au point qui puisse faire l'unanimité des diabétologues. Sans être aussi exceptionnelle qu'on le pensait autrefois, la maladie reste rare. Peu d'auteurs peuvent apporter des statistiques personnelles supérieures à trente cas. Beaucoup de ces statistiques sont déjà anciennes, et ne correspondent plus aux faits actuels (4, 14, 15, 76, 94). Et même parmi les statistiques plus récentes, certaines s'étalent sur plusieurs décennies, et sont forcément disparates. Enfin, les données statistiques varient sensiblement selon qu'elles proviennent de diabétologues, d'hépatologues ou de généralistes.

Pourtant, les opinions semblent s'accorder peu à peu et sur les caractères propres au diabète de l'hémochromatose, et sur la part respective qu'y prennent les altérations hépatiques, pancréatiques, endocriniennes, voire certains inhibiteurs de l'insuline encore mal identifiés, et enfin sur les heureux effets de la thérapeutique déplétive par les saignées ou la desferrioxamine.

C'est en tenant compte de cette évolution des idées et des faits, que nous allons nous efforcer de définir tout d'abord le diabète de l'hémochromatose idiopathique tel qu'il nous apparaît aujourd'hui.

CHAPITRE PREMIER

Le diabète de l'hémochromatose idiopathique

(Etat actuel de la question)

FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

Fréquence :

Par rapport à l'ensemble des cas de diabète ceux qui dépendent d'une hémochromatose primitive représentent :

1,2 % pour Boulin (15),
1 à 1,5 % pour Darnis (34, 36),
1 % pour C. Darnaud (27).

Au cours de l'hémochromatose idiopathique, le diabète est présent dans :

78 % des cas pour Sheldon (94),
75 % des cas pour Harvier (60),
80 % des cas pour Finch (48),
72 % des cas pour Mirouze (83),
79 % des cas pour Bourrel (19),
80 % des cas pour C. Darnaud (27).

Incidence de l'hérédité diabétique :

Importante pour Azerad (6), Boulin (14, 15) et Marble (76) elle est considérée comme faible par Bastenie (9).

Age où le diabète est découvert :

Il atteint son maximum de fréquence entre 45 et 55 ans. Dans la statistique de C. Darnaud (27) la répartition selon l'âge était la suivante :

Entre 40 et 50 ans	64 %
Moins de 40 ans	12 %
Plus de 50 ans	24 %

Influence du sexe :

La prédominance du sexe masculin parmi les sujets atteints d'hémochromatose idiopathique est généralement estimée entre 85 et 95 % (14, 27, 94).

L'opinion commune est que le diabète s'y répartit dans les deux sexes dans la même proportion. Pourtant, PECKER et GASTARD font état, dans leur statistique, de 27 % de femmes, ce qui ne laisse pas de surprendre.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Conditions d'apparition :

Dans 38 % des cas pour BOULIN (14), 55 % des cas pour PECKER (85), 14 fois sur 16 selon la statistique d'AZERAD (6), ce fut le diabète qui fit découvrir l'hémochromatose.

Personne n'imagine, pourtant, que le diabète puisse être vraiment un signe initial, mais, bien au contraire, on le considère comme une manifestation tardive.

Ce diabète est parfois décelé lors d'un examen fortuit, ou, plus souvent, en raison d'une hépatomégalie ou d'une pigmentation révélatrice. Mais c'est presque toujours l'apparition de la polydypsie, de la polyurie, de l'altération de l'état général, de l'asthénie, qui le font découvrir.

C'est dire que le début est le plus souvent progressif. Pourtant, parmi les malades de BOULIN (14) la manifestation inaugurale fut, dans 16 % des cas, une dangereuse crise d'acido-cétose, et dans la statistique de PECKER (85), par deux fois, sur 29 cas, la maladie se révéla par un coma acido-cétosique.

Il serait important de savoir si, dans ces formes à début aigu, une infection intercurrente, ou un choc émotif violent, accroissant soudain les besoins en insuline, n'ont pas été le facteur déclenchant de l'acido-cétose.

Symptomatologie du diabète :

A lire tout ce qui a été écrit à ce propos on ne peut s'empêcher d'éprouver un sentiment de confusion.

Ainsi, pour BOULIN (14, 15) le diabète de l'hémochromatose est grave, pratiquement toujours acidosique, et il exige une insulinothérapie importante dans 96 % des cas. Il va s'aggravant, nécessitant, pour être contrôlé, des doses

croissantes d'hormone. Il est si instable que les poussées imprévisibles et sévères d'acido-cétose peuvent être interrompues, de façon tout aussi imprévisible, par les accidents hypoglycémiques soudains et les plus dramatiques.

Justin-Besançon lui accorde des caractéristiques semblables (66).

Mais à l'inverse Altuausen (4), Marble (76), Stauffer (96), et, en France, Azerad (6) et Bourrel (18) lui refusent tout caractère particulier.

Si l'on confronte à ces opinions extrêmes celles, plus nuancées, de Bastenie (9), Guillon (56, 57, 57bis, 58), Mirouze (83), C. Darnaud (27, 29, 30, 33), Tchobroutsky (93), Traissac (99) et quelques autres (10, 55, 69, 85), on s'aperçoit que tout est possible, ou au moins que tout a été dit.

Mais on en vient aussi à penser que cette confusion n'est qu'apparente, et que si tout paraît possible, c'est qu'on commet l'erreur de juger les observations dans leur ensemble, sans tenir compte du stade évolutif de l'hémochromatose.

Comme nous le verrons, et bien que de nombreux facteurs, tels que l'atteinte hépatique, les perturbations endocriniennes et sans doute aussi certaines altérations humorales, métaboliques et tissulaires y prennent une large part, le diabète de l'hémochromatose idiopathique résulte avant tout d'une mutilation pancréatique extensive, et lentement progressive.

Au long des décennies, le chemin est long qui va de la plus discrète perturbation de l'hyperglycémie provoquée jusqu'au diabète acido-cétosique et au coma terminal. Et nos thérapeutiques déplétives actuelles, stoppant d'abord la progression du diabète, puis le faisant lentement régresser, viennent aussi en modifier le cours, et les apparences.

Si l'on examine d'un même regard tous les aspects successifs que peut prendre le trouble glycorégulateur, alors, en effet, on a l'impression que tout est possible, et que tout est confus.

Mais si l'on envisage ce diabète comme ce qu'il est, c'est-à-dire un état dynamique en constante transformation, en s'attachant à le définir à chacun de ses stades évolutifs, alors, nous semble-t-il, tout s'éclaire.

Comme à tout état pathologique il faut décrire au diabète de l'hémochromatose idiopathique un début, une période d'état et une fin. Il faut aussi distinguer entre le

diabète livré à lui-même et le diabète tel qu'il devient quand l'hémochromatose est traitée en même temps que le trouble glyco-régulateur.

C'est pourquoi, un peu schématiquement, peut-être (mais comment éviter ce défaut, si l'on veut être intelligible ?) nous allons distinguer trois étapes dans l'évolution du diabète de l'hémochromatose idiopathique :

1° Un stade initial, aglycosurique.
2° Un stade intermédiaire.
3° Un stade terminal.

1° *Le stade initial, aglycosurique.*

A cette période de début, ce n'est évidemment pas le diabétologue qui peut dépister l'hémochromatose, mais bien le généraliste ou l'hépatologue.

L'anomalie de la glycorégulation, qui ne se traduit pour le malade par aucun symptôme, ne peut être décelée que par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Et comme le diabète n'est, en effet, qu'un symptôme tardif, celle-ci est loin d'être toujours altérée. Mais elle l'est très souvent :

6 fois sur 10 pour Bourrel (18)
6 fois sur 9 pour C. Darnaud (27)
13 fois sur 22 pour Pecker (85)
15 fois sur 25 pour Rambert (91)
5 fois sur 11 pour Vachon (108)

Bien entendu l'altération de la courbe, et bien que de façon plus ou moins démonstrative, se fait toujours dans le sens diabétique.

A quoi est due cette défaillance de la glycorégulation ? Certainement pas, comme on avait pu le croire jusqu'ici, à la défaillance de l'insulino-sécrétion, ou tout au moins pas à sa défaillance isolée. En effet, à ce stade initial, aussi bien le dosage de l'insulinémie (8, 108) que celui de l'activité insulinomimétique du sérum (ILA) dosée par la technique de la graisse épididymaire (90) prouvent que l'insulinémie et l'ILA, loin d'être amoindries, sont au contraire très nettement supérieures à celles des sujets normaux.

C'est là, nous semble-t-il, une observation capitale. Elle démontre que se manifeste, dès le début de l'hémochromatose idiopathique, la présence d'un facteur inhibiteur de l'insuline. Il démontre aussi que, même si le pancréas n'est déjà plus tout à fait indemne, ce qui est probable, il se montre encore capable de répondre par une hypersécrétion

compensatrice des cellules β à l'effet antagoniste de ce facteur d'inhibition. La glande réagit toujours ainsi, et l'expérimentation le prouve aussi bien que l'observation clinique, toutes les fois que l'insuline est entravée dans ses effets, et par quelque facteur antagoniste que ce soit.

D'ailleurs, l'étude du test insuline-glucose d'HIMSWORTH, toutes les fois qu'elle a été poursuivie (18, 27, 30, 33, 90) a montré que la courbe obtenue, presque toujours convexe vers le haut, était du type non sensible (unsensitive, selon la terminologie d'HIMSWORTH) à l'insuline. Quant au test d'hyperglycémie provoquée par voie veineuse de CONARD, en montrant que la pénétration du glucose dans les tissus est ralentie (85), il vient lui aussi confirmer les résultats précédents, ainsi que leur interprétation.

Ainsi, *dès que la glycorégulation commence à défaillir au cours de l'hémochromatose idiopathique, un facteur inhibiteur de l'insuline intervient, sur la nature duquel nous aurons longuement à revenir.*

2° *Le stade intermédiaire :*

L'apparition de la glycosurie marque son début, et il prend fin quand l'acido-cétose devient permanente. C'est dire qu'il correspond à des diabètes d'intensité fort variable, et d'autant plus que des poussées d'acido-cétose passagères, mais parfois redoutables, peuvent venir les aggraver soudain, à l'occasion d'accidents infectieux, de traumatismes, de chocs émotifs.

A ce stade, peut-on reconnaître au diabète de l'hémochromatose primitive certains caractères particuliers ? Nous avons vu que certains le niaient (4, 6, 18, 76, 96). Avec la majorité des diabétologues, nous croyons qu'ils font erreur.

En effet :

1° Aussi longtemps que la thérapeutique déplétive n'est pas mise en œuvre, c'est un diabète très lentement progressif. Mais il est susceptible de s'aggraver brusquement, soit de façon temporaire, soit de façon définitive, car, comme le remarque MIROUZE (83), il se montre plus sensible encore que d'autres aux facteurs reconnus comme capables d'inhiber fortement les effets de l'insuline (infections, traumatismes, chocs émotifs).

2° C'est un diabète relativement peu sensible à l'insuline, comme le démontrent et le test d'HIMSWORTH, et le fait que, dès que l'insuline devient indispensable, les doses

moyennes d'hormone requises se montrent nettement supérieures aux doses nécessaires au cours du diabète banal (9, 14, 66, 83, 85).

Ainsi Bastenie (9) note que la dose habituelle est supérieure à 40 unités, Tchobroutsky (98), pour 18 cas, doit prescrire chez 8 malades plus de 100 unités quotidiennes d'insuline, C. Darnaud (29) indique que, pour 24 cas d'hémochromatose idiopathique avec diabète, la dose quotidienne moyenne d'insuline était comprise entre 60 et 70 unités, alors qu'elle n'était que de 42 unités pour 1.228 cas de diabète insulinoprive banal.

Encore faut-il reconnaître que dans les formes les moins évoluées de ce stade intermédiaire l'insulinothérapie peut ne pas être nécessaire et que la médication orale peut suffire (83, 98).

3° On admet généralement que ce diabète est particulièrement instable (9, 13, 14, 56, 57, 57bis, 66, 83, 35). C'est surtout vrai au stade terminal, et vrai aussi pour nombre de cas particulièrement évolués du stade intermédiaire. Mais, dans nombre de cas, on ne saurait parler d'instabilité. Ce que l'on remarque, c'est une labilité de la glycémie, qui résulte peut-être de la défaillance des hormones antagonistes de l'insuline (glucagon, hormone somatotrope, glucocorticoïde). Ce qu'on remarque aussi, c'est la fréquence et l'ampleur des poussées hyperglycémiques post-prandiales, communes à tous les états cirrhotiques, et que l'on attribue généralement à la défaillance de la fonction gycogénique du foie. L'instabilité qui en résulte, si l'on tient à lui donner ce nom, nous paraît en tout cas fort différente de celle des névropathes ou des hyperthyroïdiens, et plus facile à corriger.

4° L'insulinémie a été encore fort peu étudiée. Vachon cependant (108) l'a trouvée nettement amoindrie, 5 fois sur 5, dans l'hémochromatose compliquée de diabète patent.

5° Le syndrome humoral a été lui aussi peu étudié.

Pour ce qui concerne la glycémie, la glycosurie, l'acidocétose, les perturbations peuvent atteindre tous les degrés et toutes les formes que l'on observe au cours du diabète banal.

En ce qui concerne les protides, on constate une forte élévation des globulines γ (23, 56, 57bis) et un léger abaissement du taux des globulines β (56, 57bis).

Guillon (56, 57bis) a également noté l'absence d'hypercholestérolémie, déjà signalée par C. Darnaud (27) et retrou-

vée par PIRART (87). Sur ce point, le diabète de l'hémochromatose s'oppose au diabète banal, et nous verrons que la normalité du taux du cholestérol a été invoquée pour rendre compte de la rareté des lésions athéroscléreuses au cours de l'hémochromatose.

GUILLON a encore signalé la normalité des lipoprotéides β.

6° On a longtemps admis que le diabète de l'hémochromatose différait du diabète banal par la rareté des lésions vasculaires, que l'on attribuait toutefois à l'évolution trop brève de la maladie (6, 14, 15, 16, 94).

PIRART (87) et MIROUZE (83) viennent de consacrer à ce sujet de nouvelles recherches. Il en résulte que, pour être moins exceptionnelles qu'on ne le disait, les complications vasculaires sont beaucoup moins fréquentes au cours de l'hémochromatose, même de longue durée, qu'au cours du diabète banal.

PIRAT (87) comparant 34 cas de diabète bronzé, 34 cas de diabète banal, et ce qui survenait chez 100 sujets normaux, en s'efforçant de rendre les groupes homogènes quant au sexe, à l'âge et au poids, conclut que les complications vasculaires sont significativement plus rares au cours de l'hémochromatose. Il attribue cette relative immunité à l'absence d'obésité, d'hypertension, d'hypercholestérolémie, et au déficit gonadique, surrénalien et hypophysaire.

MIROUZE (83) comparant diabète bronzé et diabète banal, aboutit aux conclusions suivantes :

La protéinurie est aussi fréquente, mais plus discrète.

L'élévation du taux de l'urée est comparable, mais plus discrète et beaucoup moins évolutive au cours de l'hémochromatose.

Au cours de cette même affection l'hypertension est très rare, la rétinopathie est deux fois et demie moins fréquente qu'au cours du diabète banal et la gangrène distale n'a jamais été observée.

La neuropathie est très rare.

En revanche, les accidents cardiaques demeurent fréquents.

7° Le diabète de l'hémochromatose diffère-t-il du diabète banal par la fréquence de l'insulino-résistance ?

Il convient d'abord de s'entendre sur ce terme ambigu :

Comme le fait remarquer C. DARNAUD (30) :

Il y a l'insulino-résistance d'origine immunologique due à la destruction de l'insuline par des anticorps. Celle-là paraît aussi rare au cours de l'hémochromatose qu'au cours du diabète banal.

Il y a l'insulino-résistance que l'on peut appeler patente et que révèlent des besoins en insuline anormalement élevés et que l'on peut évaluer à 200 ou même à 100 unités par jour.

Il y a enfin ce simple amoindrissement qualitatif de l'effet insulinien et que met en évidence le test d'HIMSWORTH. Bien qu'il ne préjuge en rien de la quantité d'insuline nécessaire dans chaque cas particulier, il se traduit sans doute par le fait qu'en moyenne il faut plus d'insuline pour traiter le diabète de l'homochromatose qu'il n'en faut pour traiter le diabète banal (9, 14, 66, 83, 85).

Si l'on s'en tient à ce troisième aspect on peut dire qu'en effet le diabète de l'hémochromatose est à peu près toujours insulino-résistant.

Mais il en va tout autrement si l'on n'envisage que les deux premiers types confondus dans l'étude d'ensemble de KISSEL (67). Recherchant toutes les observations publiées jusqu'à 1964, il n'a pu en réunir que 12, auxquels il a ajouté 3 cas personnels.

Dans ces 3 derniers cas, il a pratiqué le test de LOWELL, qui s'est avéré chaque fois positif.

Rappelons le principe de ce test :

On injecte dans le péritoine de souris une quantité fixe d'insuline mélangée à des volumes variables du sérum humain examiné. Le taux de dilution du mélange capable de protéger la souris contre les convulsions caractéristiques de l'hypoglycémie mesure l'activité sérique antagoniste de l'insuline.

Toutefois le test de LOWELL est tout aussi sensible aux substances simplement antagonistes de l'insuline qu'aux anticorps.

C'est pourquoi la recherche des anticorps anti-bœuf et anti-porc, révélant de façon plus précise la cause occasionnelle de l'insulino-résistance, nous paraît plus riche d'enseignements pratiques.

Rappelons en effet que l'insulino-résistance n'est souvent qu'une réaction de rejet vis-à-vis de l'insuline d'origine ani-

male, différente de l'insuline humaine. Elle peut s'exercer à l'encontre de l'insuline de bœuf, et disparaître si on lui substitue une insuline porcine.

3° *Le stade terminal acido-cétosique :*

Ce n'est encore trop souvent qu'à ce stade que le diabète est décelé. Quand on la laisse évoluer spontanément, la maladie y aboutit presque toujours, bien que dans des délais fort variables, mais d'autant plus vite que l'accumulation du fer est plus rapide.

Il ne nous paraît pas indispensable de reprendre par le détail la description, maintes fois faite, de cette fin de maladie. Il suffirait de reproduire les descriptions classiques, et on ne peut plus fidèles de Labbé (70) ou de Boulin (14, 15).

Il est parfaitement exact qu'à ce stade le diabète se montre très sévère, acidosique, instable, labile, que l'insuline y est indispensable, et souvent à très fortes doses, et que le contrôle du diabète est toujours incertain, avec la menace constante d'hypoglycémies redoutables et d'un coma acido-cétosique terminal.

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

Chacun reconnaît que le diabète de l'hémochromatose idiopathique a une origine complexe.

Nous allons nous efforcer de déterminer ce qui peut dépendre, dans sa genèse, du pancréas, du foie, des perturbations endocriniennes et, éventuellement, d'autres facteurs encore.

1° *Le pancréas dans l'hémochromatose idiopathique :*

Les altérations anatomiques provoquées par l'infiltration ferrique sont classiques (94, 113).

A la surcharge ferrique s'associe dans 90 % des cas (94) une sclérose mutilante, à la fois extra et intralobulaire.

Les îlots de Langerhans sont altérés de façon variable d'un cas à l'autre et d'un endroit à l'autre.

Dans un tiers des cas (94), ils sont broyés par la sclérose, et impossibles à isoler.

Les altérations des cellules β sont tout aussi fréquentes, tout aussi variables, mais le plus souvent intenses.

Il est à remarquer que nul ne semble s'intéresser beaucoup aux cellules α. Il est cependant fort probable qu'elles ne sont pas plus épargnées que les cellules β.

L'insulinémie a été encore fort peu étudiée (8, 108) mais, autant qu'on en sache, il apparaît que, d'abord anormalement élevée, elle ne tarde pas à s'effondrer dès que le diabète devient patent.

La part prépondérante qui revient à la défaillance insulaire dans le diabète de l'hémochromatose est donc évidente, et nul, d'ailleurs, ne la conteste. Certains pourtant (8, 113) ont fait remarquer qu'il n'y avait aucun rapport direct entre le degré des lésions pancréatiques et la sévérité du diabète. A quoi Guillon (57bis) rétorque justement qu'il en va de même au cours du diabète insulinoprive banal.

Il reste que le rôle du pancréas n'est pas exclusif, puisque, comme nous l'avons déjà fait remarquer, l'intervention d'un facteur antagoniste de l'insuline est indéniable (8, 108).

2° *Le foie dans l'hémochromatose idiopathique :*

Une hépatomégalie isolée et longtemps méconnue est habituellement le premier symptôme clinique appréciable de l'hémochromatose idiopathique.

Il s'agit d'une cirrhose très hypertrophique, à foie dur, régulier, indolent au palper, longtemps bien tolérée et ne s'accompagnant que rarement d'hypertension portale.

Les lésions anatomiques en ont été fort bien décrites par Caroli (21). Elles commencent par une infiltration ferrique à la fois extra et intracellulaire, extrêmement intense, qui débute à la périphérie des lobules.

Puis apparaît une sclérose réactionnelle qui frappe plus encore les hépatocytes que les cellules de Kuppfer.

Enfin se répand une sclérose mutilante, d'abord insulaire et périportale, mais qui finit par bouleverser les travées et distordre le lobule.

On dénombre peu de nodules hypertrophiques de régénérescence, et beaucoup moins d'infiltrats lymphoplasmocytaires qu'au cours des cirrhoses alcooliques.

Quant à la stéatose, elle est pratiquement absente.

On admettait jusqu'ici que cette cirrhose, remarquablement tolérée, altérait fort peu les fonctions hépatiques (4, 96). Il semble qu'il faille revenir un peu sur cette opinion rassurante (86).

Et tout d'abord, même du point de vue clinique, la cirrhose ne paraît pas aussi discrète qu'on voulait bien le dire.

Les douleurs spontanées paraissent à peu près constantes (14, 34, 36, 66, 76). L'ascite est signalée une fois sur 10 par Boulin (14), 12 fois sur 30 par Marble (76), 3 fois sur 32 par Piguet (86).

L'ictère, réduit le plus souvent à un subictère, est signalé quelquefois, mais paraît plus rare (4, 14, 86, 96).

Et comment passer sous silence, bien qu'elle ait peu à voir avec le diabète, la fréquence de la cancérisation, qui se produirait une fois sur cinq, à en croire Stauffer (96) ?

Quant aux épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique, que l'on disait peu perturbées, il semble qu'elles soient au contraire altérées très souvent, et de façon diffuse.

Faisant état de 45 cas, Fauvert les trouve fortement défaillantes une fois sur quatre, moyennement une fois sur deux, et normales seulement une fois sur quatre.

Piguet (86) dans une étude très détaillée, précise que c'est le retard à l'élimination de la B.S.P. qui est l'altération la plus fréquente (on la rencontrerait 2 fois sur 3), mais qu'un déficit plus ou moins sévère atteint aussi les fonctions cellulaires, que la cytolyse est à peu près constante, et que le syndrome inflammatoire ne fait pas défaut, caractérisé par l'élévation des globulines γ, et, dans plus de la moitié des cas, la positivité des tests de Mac Lagan et de Hanger.

Il est donc évident qu'il y a au cours de l'hémochromatose, fut-elle idiopathique, une certaine défaillance de la fonction hépatique, et qu'elle n'a aucune raison d'épargner la fonction glycogénique.

Peut-on évaluer la part que cette altération peut prendre dans la physiologie pathologique du diabète ?

Les très intéressants travaux consacrés par Bour (17) au diabète des cirrhoses peuvent nous éclairer sur ce point.

Aussi longtemps que le pancréas est indemne, le diabète des cirrhoses s'accompagne seulement d'une forte poussée hyperglycémique post-prandiale suivie d'une hypoglycémie réactionnelle anormalement profonde (effet Staub-Traugott). En effet, puisqu'il est indemne, le pancréas répond à l'hyperglycémie anormale par une sécrétion d'insuline qui passe un peu le but, comme il arrive toujours au cours de toutes

les régulations biologiques, dont on sait qu'elles s'établissent par ondes amorties.

Cette anomalie correspond à ce que les anglo-saxons appellent « lag storage », ou stockage différé. Elle est identique à celle que l'on observe chez les gastrectomisés.

Elle contribue à modifier le diabète, à en rendre le contrôle plus difficile, mais elle ne saurait en aucune façon être un facteur d'insulino-résistance, même relative, à l'encontre de ce que pensaient Labbé (70), Boulin (14, 15) et Lang (73).

3° *Les glandes endocrines (à l'exception du pancréas) dans l'hémochromatose :*

Les gonades

Les altérations anatomiques des gonades, très rares chez la femme, sont constantes et graves chez l'homme.

La surcharge en fer est pourtant très discrète.

Cependant, le testicule est atrophique (50). Il est atteint de profondes lésions parenchymateuses, d'hyalinisation des tubes séminifères, de réduction de la lignée germinale, de lésions de la glande interstitielle, le tout s'accompagnant d'une sclérose importante.

Du point de vue clinique un hypogonadisme surtout masculin et plus ou moins sévère est presque de règle au cours de l'hémochromatose idiopatique. Il a été particulièrement étudié par Gilbert Dreyfus (50, 51, 52, 53), Decourt (39), Noury (84), Warter (115), Weill (116), et, pour ce qui concerne l'hypogonadisme féminin, par Hedinger (61).

Chez l'homme, il se caractérise rarement par une impubération de l'adulte jeune, mais habituellement, chez un homme ayant atteint ou dépassé la trentaine, par une insuffisance génitale qui entraîne l'impuissance une fois sur deux.

A l'hypogonadisme s'associent souvent des lésions étendues d'ostéoporose (44).

Chez la femme, l'hypogonadisme est beaucoup moins fréquente, et prend habituellement des apparences beaucoup plus discrètes. Beaucoup de femmes restent normalement réglées. Cependant, on peut observer parfois une ménopause précoce, et même, mais tout à fait exceptionnellement, une aménorrhée primaire.

De l'avis unanime, l'hypogonadisme de l'hémochromatose idiopathique est d'origine hypophysaire.

Comme l'a montré Noury (84) le test de freinage à la Dexaméthazone ne réduit pas totalement l'excrétion des 17 cétostéroïdes, ce qui conduit à admettre la persistance d'une légère excrétion testiculaire. Mais cette excrétion est plus ou moins nettement accrue sous l'effet de la gonadotrophine chorionique (39, 50, 51, 53).

D'autre part, le taux de F.S.H. est tout aussi amoindri que celui des 17 cétostéroïdes.

Les glandes surrénales

La grande fréquence et l'importance des altérations anatomiques des surrénales ont été maintes fois reconnues (43, 61, 76, 115, 116).

La sidérose est à peu près constante.

La sclérose prédomine sur la zone glomérulée, et elle est le plus souvent discrète. Mais elle peut être massive et mutilante au point de détruire la glande, médullaire comprise.

Cette atteinte glandulaire a-t-elle une traduction clinique ?

Au temps de Marcel Labbé (71) l'hypotension, l'asthénie, les douleurs abdominales, et pour une part aussi la mélanodermie, passaient pour avoir une origine surrénalienne.

Sans nier l'existence d'un déficit cortical, les travaux récents sont moins affirmatifs (3, 6, 42, 43).

Quant aux épreuves biologiques, elles mettent en évidence un hypocorticisme dissocié, affectant surtout les fonctions androgéniques, et secondaire à l'atteinte hypophysaire (3, 7, 84).

Le fait essentiel est la faiblesse du taux d'élimination des 17 cétostéroïdes, beaucoup trop accentuée pour résulter seulement de l'insuffisance testiculaire (3, 41, 42, 53, 50, 66, 76).

L'élimination des 11-17 hydroxystéroïdes semble moins modifiée. Certes Justin-Besançon (66) et Albeaux-Fernet (3) l'ont trouvée amoindrie, mais en revanche Decourt (39), Azerad (7), Noury (84), Rogers (93), Warter (115) et Weill (116) ne trouvent qu'une baisse d'élimination inconstante et peu significative.

Le test de Thorn, jugé faiblement positif par Justin-Besançon (66), a été trouvé normal par Decourt (39) et par Weill (116).

La glande thyroïde

La glande thyroïde est loin d'être indemne (76, 116). La surcharge en fer est manifeste, surtout au niveau des cellules de l'épithélium alvéolaire. La réaction scléreuse peut aussi être importante.

Cependant, au point de vue clinique, et si l'on excepte de rares cas de myxœdème (20, 40), les fonctions thyroïdiennes paraissent peu troublées, bien que certains aient cru déceler parfois une hypothyroïdie fruste.

Les tests biologiques semblent leur donner tort.

En effet :

L'abaissement léger du métabolisme basal que l'on a observé parfois (40) est inconstant et peu significatif.

La fixation de l'iode 131 est normale (84).

L'action stimulante de T.S.H. est conservée (39, 66).

Les parathyroïdes

Après le foie et le pancréas ce sont les parathyroïdes qui supportent l'infiltration sidérosique la plus dense (107).

Pourtant l'expression clinique et biologique de cette altération est exceptionnelle.

On peut retenir toutefois deux observations de Vachon (107) où l'hémochromatose se compliquait d'ostéoporose, d'insuffisance gonadique, pancréatique et surrénalienne, et était associée à une hypocalcémie majeure.

L'hypophyse

Dès 1912 Claude et Sourdel (22) avaient constaté qu'au cours de l'hémochromatose le lobe antérieur de l'hypophyse était altéré par la sidérose alors que le lobe postérieur restait indemne.

En outre certains crurent y déceler une tendance à l'éosinophilie (12) ou au contraire à la basophilie (22, 116).

On s'accorde aujourd'hui pour admettre que la structure cellulaire est le plus souvent indemne, mais que des lésions de sclérose mutilante soient parfois constatées. On

a même signalé, à titre exceptionnel, la nécrose complète du lobe antérieur.

Il faut reconnaître pourtant, que si, au cours de l'hémochromatose idiopathique, on incrimine un déficit hypophysaire, c'est beaucoup moins en raison des lésions discrètes et inconstantes de la glande qu'en raison de la quasi constance d'un syndrome pluriglandulaire à prédominance gonadique.

Dans la règle, il s'agit d'un hypogonadisme acquis mitigé d'un hypocorticisme dissocié et aussi, beaucoup plus rarement, et beaucoup moins nettement, d'une tendance à l'hypothyroïdie.

D'autres fois, sous l'intégrité clinique apparente, ce sont seulement les tests biologiques qui révèlent le déficit.

Enfin, exceptionnellement, chez les sujets jeunes atteints d'une forme d'hémochromatose particulièrement sévère, on a pu décrire un infantilisme régressif accompagné d'atrophie testiculaire et de dépilation.

Les tests biologiques confirment le déficit hypophysaire:

L'excrétion de F.S.H. est inférieure à 5 U.S. (3, 7, 39).

L'injection d'A.C.T.H. et celle de T.S.H. stimulent nettement le cortex surrénalien et la thyroïde (3, 7).

Le test à la Métopirone a donné des résultats variables (39, 78, 81, 83).

Le test au Néomercazole a été trouvé négatif 3 fois sur 3 (83).

En somme l'insuffisance hypophysaire paraît fruste et dissociée. Est-elle primitive ou associée à un dysfonctionnement hypothalamique ? Rien ne permet encore d'en décider clairement (12, 53).

Ayant ainsi passé en revue la part que peuvent prendre au diabète de l'hémochromatose le pancréas, le foie et les glandes endocrines, il ne nous apparaît pas que nous ayons beaucoup avancé dans la découverte du mystérieux principe, qui, dès que commence à défaillir la glyco-régulation, se comporte comme un inhibiteur de l'insuline.

Nous connaissons bien le diabète par atteinte pancréatique directe, tel qu'il peut résulter d'un acte chirurgical, ou d'une pancréatite chronique évolutive. Nous savons qu'il se montre particulièrement insulino-sensible, et que l'hypoglycémie y est particulièrement redoutable, puisque manque l'action compensatrice du glucagon.

Nous connaissons aussi les conséquences de la défaillance de la fonction glycogénique du foie. Dans sa forme extrême, l'ictère grave, elle ne se traduit que par une glycosurie discrète et inconstante. Dans sa forme chronique, telle qu'elle apparaît au cours des cirrhoses, elle se traduit seulement par une forte hyperglycémie post-prandiale. Mais en aucun cas l'atteinte hépatique ne se montre capable de réduire la sensibilité à l'insuline.

Enfin, les expériences classiques de Houssay prouvent que supprimer l'activité de l'hypophyse ou des surrénales chez un animal dépancréaté, loin d'aggraver le diabète ne fait que l'amoindrir à l'extrême, ou même le supprimer.

Comment trouver, dans tout cela, l'origine de cet antagoniste ou de cet inhibiteur de l'insuline dont témoignent à la fois l'hyperinsulinémie du début de l'hémochromatose, l'aspect peu sensible du test d'Himsworth, l'altération du test de Conard, et le fait que les besoins en insuline soient, en moyenne, nettement plus élevés qu'au cours du diabète banal ?

Force est de rechercher l'existence de quelque processus tissulaire, métabolique, enzymatique ou immunologique.

4° *Le facteur d'insulino-résistance au cours de l'hémochromatose idiopathique :*

Nous le rappelons, on a longtemps incriminé la cirrhose (14, 15, 70, 113). Le travail de Lang (72) montrant que la seule défaillance hépatique suffisait à inhiber les combustions tissulaires du glucose, d'ailleurs très faiblement, n'est pas parvenu à redonner quelque crédit à cette explication. Ce que nous savons aujourd'hui des troubles de la glycorégulation au cours des hépatites et des cirrhoses banales ne permet pas que l'on s'y attarde.

Il est vrai qu'une forte poussée hyperglycémique post-prandiale, telle qu'elle résulte de la défaillance de la fonction glycogénique du foie, et particulièrement quand le repas contient une part excessive d'aliments glucidiques à hydrolyse rapide, peut compliquer et même compromettre le contrôle du diabète. Mais il ne s'agit pas pour autant d'insulino-résistance à proprement parler.

On a aussi voulu invoquer la neutralisation de l'insuline par des anticorps.

Colwell (23) a soutenu que, sous l'effet des dépôts ferriques accumulés dans les cellules réticulo-endothéliales du

foie se produisait une accélération de la synthèse des globulines γ avec, pour conséquence, la formation d'anticorps qui, se liant à l'insuline, viendraient l'inhiber.

Mais, s'il est hors de doute que de pareils anticorps sont très souvent élaborés sous l'influence d'insulines exogènes d'origine animale, provoquant une sorte de réaction de rejet, on n'est jamais parvenu à en mettre en évidence sous le seul effet de l'insuline endogène (110).

On a également accusé un manque de potassium, freinant la pénétration intracellulaire de l'insuline, une carence enzymatique, un trouble métabolique quelconque, mais à titre de pure hypothèse.

Comme nous allons le voir, une bonne part des travaux que l'Ecole toulousaine de diabétologie a consacrés au diabète de l'hémochromatose a concerné la recherche de ce ou de ces principes inhibiteurs.

TRAITEMENT DU DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE IDIOPATHIQUE

La diététique :

Comme elle l'est toujours en matière de diabète, la diététique est ici essentielle. Elle doit tenir compte des impératifs particuliers à l'hémochromatose.

Malgré les doutes que l'on peut éprouver quant à l'efficacité de cette précaution, il est bon de réduire autant que faire se peut les apports alimentaires en fer. Presque tous les aliments usuels en contiennent. On se contentera d'éliminer ceux qui en sont les plus riches : légumes secs, riz, flocons d'avoine, cresson, épinards, groseille, jaune d'œuf, abats, chocolat et levures.

En raison de la cirrhose, le régime devra être riche en protides, ce qui ne crée guère de difficultés, puisque le régime des diabétiques, pourvu que leurs reins soient indemnes, l'est aussi.

Pour amoindrir au maximum les poussées hyperglycémiques post-prandiales dues au déficit de la glande hépatique, il faudra supprimer les glucides à hydrolyse rapide et répartir les glucides à hydrolyse plus lente, en rations aussi égales que possible, en quatre ou même cinq repas quotidiens.

La composition précise de la ration dépend un peu des habitudes de chaque diabétologue. Pour un homme adulte, la ration que propose l'Ecole toulousaine est la suivante, par kg de poids idéal et par 24 heures :

Protides	1,50 g
Glucides	2,25 g
Lipides	2 g

Bien entendu, il faudra adapter cette ration en fonction de l'âge, du sexe, et de l'activité physique.

Il n'est pas exceptionnel, dans les formes encore frustes, qu'une bonne diététique suffise à contrôler le diabète.

La médication orale :

Si elle n'y parvient pas tout à fait, la tentation est forte de la compléter par la médication orale, aussi longtemps que l'acido-cétose est absente. DARNIS (37) et GUILLON (56, 57) ont soutenu que les sulfonamides étaient inefficaces et mal tolérés. C'est loin d'être la règle, d'après notre expérience, et il resterait le recours aux biguanides. Nous avons d'ailleurs parfois associé les deux médications avec succès. Car après avoir longtemps, par respect pour les idées classiques, recouru systématiquement à l'insuline, nous avons pris l'habitude d'essayer la médication orale toutes les fois que le diabète nous semblait assez modéré pour s'y prêter. Et nous avons eu souvent d'heureuses surprises.

L'insulinothérapie :

Quand elle est nécessaire, on peut recourir soit, en une seule injection quotidienne, à l'insuline zinc mixte ou au mélange d'insuline ordinaire et d'insuline protamine zinc, soit, si deux injections sont indispensables, à l'insuline N.P.H. ou à l'insuline RAPITARD.

La tenue d'un cahier de soins s'impose, ainsi que la réadaptation régulière des doses d'insuline en fonction des glycosuries.

Plus souvent qu'on ne le dit, il arrive que le diabète se montre stable, et alors les doses d'insuline varieront peu.

Si le diabète est particulièrement instable, tout contrôle précis deviendra hors d'atteinte, mais au moins pourra-t-on maintenir la glycémie entre deux garde-fous assez rapprochés pour éviter le plus souvent aussi bien les poussées dangereuses d'acido-cétose que les hypoglycémies redoutables.

En cas d'insulino-résistance patente, c'est-à-dire quand les besoins en insuline, rapidement croissants, atteignent et dépassent 100 unités quotidiennes, il faut d'abord substituer à l'insuline employée une insuline ordinaire d'origine porcine, répartie en 3 ou 4 injections quotidiennes ?

Si le résultat recherché n'est pas obtenu on peut recourir à l'A.C.T.H. (67), voire à la cortisone (28).

En cas d'échec on peut recourir soit à la méthode de saturation des anticorps proposée par BOULIN, soit, mieux encore, à la désensibilisation progressive.

La saturation des anticorps consiste à injecter toutes les heures, et par voie veineuse, 100 unités d'insuline ordinaire. En un temps généralement voisin de 24 heures, on voit également la sensibilité à l'insuline se rétablir peu à peu.

La méthode de désensibilisation consiste à injecter toutes les demi-heures, et par voie sous-cutanée, des quantités croissantes d'insuline diluée.

On emploie d'abord de l'insuline diluée à 1/1000e dont on injecte les volumes croissants suivants : 0,1 cc, 0,2 cc, 0,4 cc, 0,6 cc, 0,8 cc.

Puis on passe à une solution au 1/100e, puis à une solution à 1/10e, en suivant toujours la même progression.

Traitements associés :

Tant que le traitement de l'hémochromatose idiopathique s'est borné à celui du diabète, le pronostic de la maladie restait des plus sévères. La survie ne dépassait pas quelques années. La défaillance cardiaque, l'acido-cétose, parfois l'ictère grave ou les grandes hémorragies de l'hypertention portale entraînaient l'issue fatale.

L'emploi de la thérapeutique déplétive par les saignées, la desferrioxamine, ou les deux médications associées, a transformé le pronostic. L'Ecole toulousaine a contribué à mettre au point cette thérapeutique, et nous préciserons dans le prochain chapitre les conclusions auxquelles elle est parvenue.

Quant à l'insuffisance gonadique il est classique de la traiter par le propionate de testostérone (25 à 50 mg par semaine), ou, mieux (50), par la gonadotrophine chorionique (1.500 à 5.000 unités par jour, pendant plusieurs semaines, et même plusieurs mois). Mais on ne peut attendre de ces thérapeutiques que des résultats inconstants et le plus souvent passagers.

PRONOSTIC DU DIABÈTE

Tant que le traitement déplétif de l'hémochromatose n'est pas instauré, la tendance du diabète, même correctement contrôlé, est une aggravation lentement progressive, avec la menace constante de poussées redoutables d'acidocétose à l'occasion d'une infection quelconque, d'un traumatisme, d'un choc émotif.

La déplétion ferrique a nettement modifié cette tendance évolutive. Pendant une période qui peut être fort longue, le diabète paraît d'abord se stabiliser, et de toutes les manières. C'est-à-dire que non seulement la dose d'insuline nécessaire pour le contrôler ne va plus en s'accroissant, mais encore l'instabilité de la glycémie, dans la plupart des cas où elle existait, s'atténue sensiblement.

Puis, très lentement, et sauf pour ce qui concerne les formes les plus sévères, on voit les besoins en insuline régresser (25, 33, 83, 108). Mais il faut des années pour que cette amélioration soit perceptible, et c'est sans doute pourquoi Tchobrousky (98) ne l'a pas constatée.

Malheureusement, cette amélioration n'est jamais que partielle. Même dans les cas où l'hépatomégalie est devenue imperceptible, où la mélanodermie semble avoir disparu, le diabète demeure, et peut rester sévère.

Il est vrai que la sidérose pancréatique est particulièrement lourde et mutilante. Il faudrait de nombreuses décennies de traitement déplétif pour la faire disparaître, et il est bien probable que des lésions irréversibles des îlots de Langerhans se constituent très vite.

CHAPITRE II

Travaux de l'Ecole Toulousaine de Diabétologie antérieurement consacrés au diabète de l'hémochromatose idiopathique

Durant les quelques trente-six années d'existence que compte aujourd'hui l'Ecole de diabétologie de Toulouse, il a été donné à ceux qui la composent d'observer en tout 96 cas d'hémochromatose. Sans doute ce nombre élevé d'observations apporte-t-il une certaine expérience clinique, et un recul certain. Mais, recueillies durant une aussi longue période, ces observations permettent surtout de mesurer le chemin parcouru. Faute des explorations biologiques devenues indispensables, nombre d'entre elles doivent être rejetées.

De même, certaines publications anciennes ont-elles perdu l'essentiel de leur intérêt.

C'est pourquoi nous n'avons retenu des travaux de notre Ecole que ceux dont l'ancienneté est inférieure à 15 ans.

Nous les avons résumés en trois rubriques :

1° Les particularités du diabète.

2° L'insulino-résistance.

3° Le traitement.

1° *Les particularités du diabète :*

Après avoir confirmé que, parvenu à sa phase ultime, le diabète se conformait le plus souvent à la description classique, telle que la donnaient Labbé (70) et Boulin (14, 15), avec son acido-cétose permanente, son instabilité, sa labilité, sa progressivité, son insulino-résistance manifestée

par des besoins anormalement élevés en insuline, on a fait remarquer dès 1957 (27) qu'il n'en allait pas ainsi quand l'évolution était moins avancée.

En effet, pour 25 cas, on pouvait dénombrer 43 % de diabètes d'intensité moyenne et 7 % de cas de diabètes mineurs.

L'étude des 44 observations publiées en 1968 (33) n'a fait que confirmer ces proportions. Beaucoup de malades ayant fait l'objet d'une observation prolongée, on a été conduit à envisager le diabète de l'hémochromatose idiopathique non plus dans son ensemble, selon l'usage, mais en lui reconnaissant un aspect dynamique, s'étalant parfois sur plusieurs décennies.

On a ainsi été amené à reconnaître à son évolution quatre périodes successives :

1° Une longue période inapparente, où la régulation paraît indemne et où, nous l'avons appris depuis lors (108), l'insulinémie est peut-être déjà anormalement élevée. Ceci ne démontre nullement que le pancréas soit indemne. Faut-il rappeler qu'expérimentalement il faut amputer au moins les 3/4 de la glande pour altérer la glycorégulation ?

2° Une période aglycosurique, où les glycémies spontanées sont normales, mais où apparaissent déjà des anomalies du type diabétique de la courbe d'hyperglycémie provoquée.

3° Une période de diabète patent, mais non acidosique.

4° Une période terminale, acido-cétosique.

On a également signalé :

Dès 1957 (27) :

— l'absence de toute altération du fond de l'œil ;

— l'absence d'obésité, d'hypertension artérielle et d'hypercholestérolémie.

Ultérieurement (33) :

— la rareté des accidents infectieux sévères ;

— la rareté des rétinopathies.

Dès 1957 enfin (27) était entreprise l'étude du déficit testiculaire et corticosurrénalien :

L'impuissance était signalée dans 78 % des cas.

Certes, les manifestations cliniques du type franchement addisonnien étaient rares (12 % des cas).

En revanche, le taux d'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes était extrêmement faible (2 à 4 mg) dans 65 % des cas.

Dans les limites de l'insuffisance testiculaire dans 22 % des cas.

Normal seulement dans 13 % des cas.

L'injection d'A.C.T.H. paraissait incapable d'accroître la sécrétion des 17 cétostéroïdes, ce qui conduisait à incriminer un déficit sécrétoire de la surrénale proprement dite.

Le fait que le test de THORN était perturbé dans 75 % des cas semblait confirmer cette opinion.

Quant aux 11-17 hydroxycorticostéroïdes, dosés seulement un petit nombre de fois, leur élimination paraissait dans les limites de la normale, et l'action de l'A.C.T.H. sur leur excrétion se montrait beaucoup plus manifeste que sur celle des 17 cétostéroïdes.

On admettait donc l'existence d'une insuffisance corticale fréquente, mais dissociée aux dépens des androgènes.

Contrairement aux idées reçues on a également montré que la médication orale pouvait contrôler le diabète dans bon nombre de cas (33) et n'était pas plus mal tolérée qu'au cours du diabète banal.

En revanche, quand l'insulinothérapie s'avérait nécessaire, les doses moyennes requises étaient nettement plus élevées qu'au cours du diabète banal (33).

Mais cela ne signifiait en rien que, dans certains cas privilégiés, le contrôle ne puisse être obtenu avec des doses fort modestes d'hormone.

2° *L'insulino-résistance :*

Nous rappelons qu'il existe pour nous trois aspects de l'insulino-résistance :

L'insulino-résistance d'origine immunologique, due à la destruction de l'insuline par des anticorps, et provoquée par une réaction de rejet vis-à-vis d'une insuline exogène, d'origine animale.

L'insulino-résistance patente qui correspond aux cas où, en l'absence d'intervention d'anticorps, on voit les besoins en insuline s'élever de façon croissante pour atteindre ou dépasser 100 unités quotidiennes.

L'insulino-résistance latente, ou qualitative, caractérisée par le type peu sensible selon le test d'HIMSWORTH, et par des besoins en insuline plus élevés en moyenne au cours de l'hémochromatose idiopathique qu'au cours du diabète insulinoprive banal.

Nous l'avouons, c'est ce troisième type qui nous paraît le plus intéressant, en raison de sa quasi constance, et parce qu'il pose un important problème de physiologie pathologique.

Quelle est, en effet, la nature exacte du ou des facteurs inhibiteurs de l'insuline ? Nous avons vu qu'aucune réponse satisfaisante n'avait encore pu être donnée à cette question.

Pourtant, en raison de leur rareté même, les insulino-résistances des deux premiers types méritent l'attention, ne serait-ce que par les problèmes thérapeutiques particuliers qu'elles posent.

Dans toute la littérature mondiale, des origines à 1968, KISSEL (67) n'avait pu dénombrer que 15 cas, dont le huitième était d'origine toulousaine.

Aussi croyons-nous devoir résumer cette observation :

Le 27 janvier 1958, Mme B..., âgée de 46 ans, entre à l'hôpital en état de précoma.

Cet état s'est constitué en 48 heures environ chez une malade dont le diabète, connu depuis deux ans environ, présentait depuis deux mois une nette aggravation. Le diabète était devenu sévère et instable et, malgré des doses d'insuline comprises entre 70 et 100 unités, la glycémie dépassait souvent 3 g.

A l'entrée, la torpeur est extrême, la déshydratation intense.

La glycémie est à 4,60 g, la cétonurie est très importante, la réserve alcaline est effondrée à 11 volumes.

L'aggravation s'est produite sans cause apparente, la malade sombrant peu à peu dans une somnolence de plus en plus profonde.

On met aussitôt en œuvre le traitement de routine des acido-cétoses graves :

Administration d'insuline ordinaire toutes les 3 heures, d'abord en associant voie veineuse et voie sous-cutanée, puis par voie sous-cutanée seulement.

Apport hydroélectrolytique à la fois par voie orale et par perfusion veineuse.

Analeptiques divers.

Ces prescriptions sont réglées d'après la surveillance de l'état clinique, d'après la tension artérielle, la glycosurie, la cétonurie, la glycémie et l'ionogramme.

En 24 heures, après administration de 300 unités d'insuline et de 4 litres de liquide apportant du sodium, du potassium et du bicarbonate de soude, l'amélioration est manifeste : la torpeur a disparu, l'équilibre électrolytique est réabli, la réserve alcaline est à 68 volumes. Pourtant, la glycémie avoisine encore 3 g.

On peut alors pratiquer un examen général plus approfondi :

A part un tracé électrocardiographique d'insuffisance coronarienne chronique, l'examen du système vasculaire ne révèle rien d'anormal.

En revanche, il existe une cirrhose hypertrophique manifeste, et le foie donne le signe du glaçon, révélant une ascite de faible abondance, bien qu'aucune circulation collatérale ne soit perceptible.

Il faut préciser que cette malade a des antécédents éthyliques certains.

L'exploration biologique montre une perturbation modérée des tests de floculation.

La pigmentation des téguments, d'un gris brun ardoisé, associée au contexte clinique, fait porter le diagnostic d'hémochromatose, malgré la rareté de cette affection chez la femme. Il est vrai que la malade est ménopausée depuis deux ans, ce qui rend son hémochromatose éventuelle plus vraisemblable.

L'excrétion des 17 cétostéroïdes est de 8,7 mg, celle des 11-17 hydroxystéroïdes à 9,9 mr, chiffres anormalement élevés.

Les trois jours suivants, l'état s'aggrava : la malade restait lucide, son bilan hydroélectrolytique restait satisfaisant, mais les glycémies oscillaient entre 3 et 6 g, et la cétonurie restait massive.

Le quatrième jour, l'état empira encore, l'état général déclina, des vomissements apparurent, l'acétonurie devint massive, et la glycémie atteignit 7 g, et cela malgré l'injection en 24 heures de 370 unités d'insuline et de 4 litres de liquide.

Le 31 janvier on décida d'injecter 100 mg de cortisone à 8 et 16 heures par voie sous-cutanée. Le résultat fut immédiat et spectaculaire.

Le traitement cortisonique fut maintenu à 100 mg par jour pendant 11 jours, puis à 50 mg.

Dès le 1er février, la cétonurie avait disparu, et le contrôle du diabète s'améliorait au point que l'on pouvait passer en quelques jours de 300 à 50 unités. Tout semblait redevenu normal.

Pourtant, le 17 février, la malade mourait de collapsus, au cours d'une brusque poussée de fièvre.

La glycémie était alors à 1,50 g. Il n'y avait ni cétonurie, ni glycosurie.

L'autopsie révéla une sidérosclérose mutilante du pancréas, du foie, de la glomérulée du cortex surrénal et du myocarde, confirmant le diagnostic.

Cette observation montre les heureux effets que peut avoir la cortisone au cours des acido-cétoses graves. Effet

paradoxal, et qui laisse supposer que, dans le cas que nous avons publié, l'action d'anticorps était probable. Uhry, Marcel et Cohen ont publié un cas très comparable (« Le Diabète », 1958, 6, 52).

A l'heure actuelle, et fort logiquement, on préfère employer l'A.C.T.H. à la cortisone (67).

L'observation que nous reproduisons ci-dessus vaut surtout par sa rareté, et par l'emploi fructueux d'une thérapeutique inhabituelle et paradoxale. Elle correspond à un type d'insulino-résistance exceptionnel.

Beaucoup plus importante, sans aucun doute, est l'insulino-résistance latente, où qualitative.

Après en avoir démontré la réalité, grâce au test d'Himsworth, l'Ecole toulousaine s'est efforcée d'en déceler la, ou les causes.

Mise en évidence de l'insulino-résistance latente (27, 29, 33).

Rappelons d'abord la technique et la signification de ce test : Chez le sujet à jeun depuis au moins 12 heures, on dose la glycémie. Aussitôt après, et simultanément, on fait ingérer au patient 30 g de glucose par mètre carré de surface corporelle dissous dans 400 cc d'eau froide, et on lui injecte par voie veineuse, et toujours par mètre carré de surface corporelle, 5 unités d'insuline ordinaire très purifiée.

On dose ensuite la glycémie toutes les 10 minutes, pendant 1 heure.

Chez le sujet normal l'effet insuline prédomine sur l'effet glucose. Aussi, la courbe obtenue est immédiatement descendante, puis se relève lentement, dessinant un arc à concavité supérieure.

Il en va de même au cours du diabète insulinoprive, ou type II. C'est donc que dans ce type de diabète la sensibilité à l'insuline est normale. C'est dire aussi que si l'insuline ne faisait pas défaut, le sujet ne serait pas diabétique.

Il est au contraire certains diabètes : diabète gras ou type I, diabète de l'acromégalie, diabète de l'hypercorticisme, où c'est l'effet glucose qui prédomine. La courbe dessine alors une sorte de dôme à convexité supérieure. L'effet hypoglycémiant existe, mais il est amoindri et retardé. En pareil cas, ce n'est pas tellement un défaut d'insuline

qui cause le diabète, que la présence de tout antagoniste capable d'entravers son action (hormone hyperglycémiante au cours de l'acromégalie et de l'hypercorticisme, et probablement excès d'acides gras libres dans le diabète gras).

On ne saurait trop insister sur l'extrême valeur de ce test si simple, conçu il y a plus de 30 ans (1940).

Toutes les acquisitions obtenues grâce à lui en matière de physiologie pathologique du diabète ont été confirmées, en particulier par les dosages de l'insulinémie.

Or, en ajoutant aux 25 cas d'hémocromatose, dont 20 associés à un diabète ou à un paradiabète, 11 observations avec diabète non publiées et au cours desquelles le test d'Himsworth fût pratiqué, nous obtenons :

28 courbes du type non sensible à l'insuline ;

8 courbes du type normal, dont 5 chez des non-diabétiques.

Ce résultat montre donc l'existence a peu près constante d'un facteur d'inhibition de l'insuline dès que la glycorégulation commence à défaillir.

Tous les travaux ultérieurs ayant mis en œuvre le test d'Himsworth ont confirmé cette conclusion (18, 90).

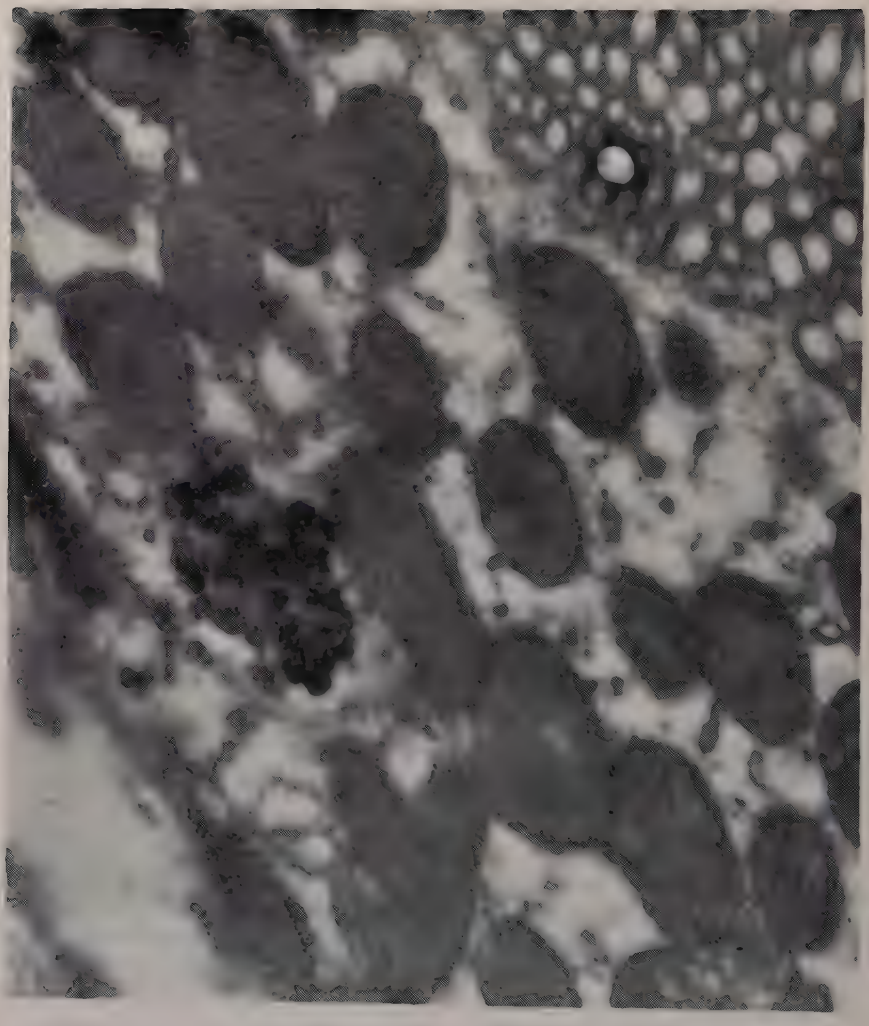
Recherche du facteur d'insulino-résistance

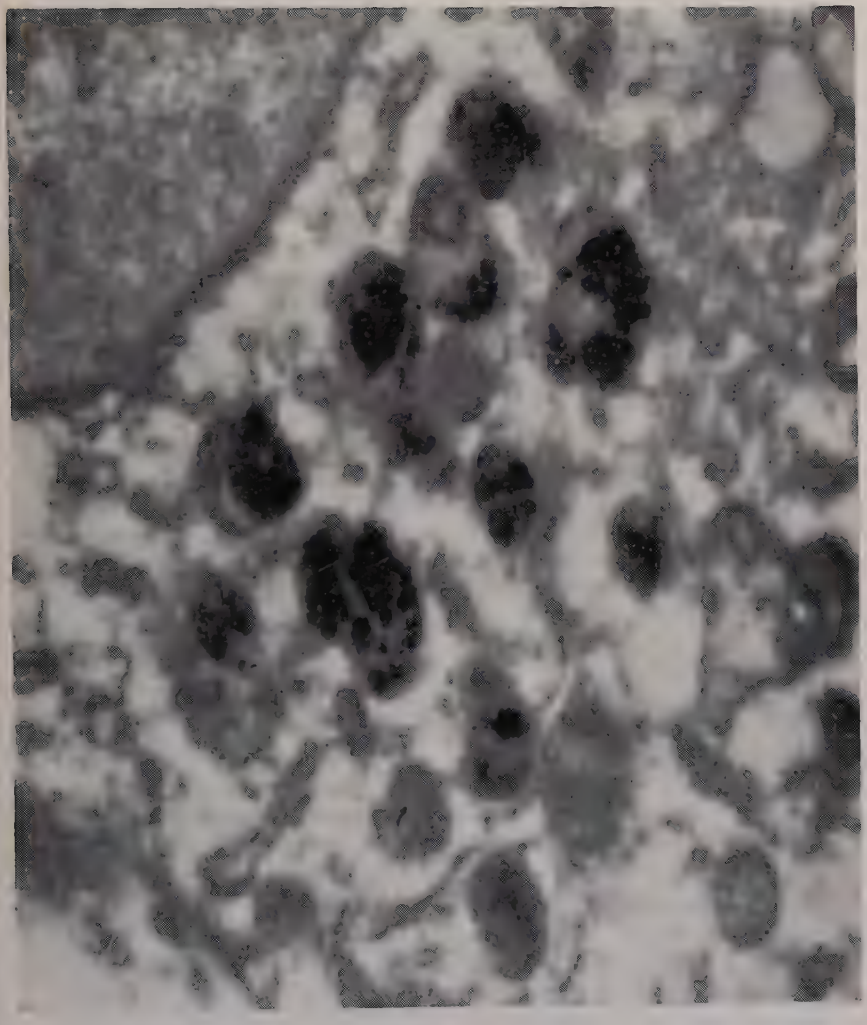
Au moins un commencement de réponse — car rien ne prouve que le facteur d'inhibition soit unique — a été apporté au cours de l'hémochromatose idiopathique par la biopsie gastrique étudiée en ultramicroscopie (29, 32).

Mais, résumons brièvement les travaux de Witzleben et Chaffey (117).

Ils ont démontré que la glucose-6-phosphatase des microsomes et des mitochondries était inhibée par la présence en excès de fer dans les tissus. L'accumulation du fer exerce ses effets en réduisant le nombre des groupes sulfhydriles des protides, perturbant ainsi profondément les processus d'oxydo-réduction, et tout le métabolisme intracellulaire.

Or, l'étude ultramicroscopique de la muqueuse gastrique obtenue par biopsie au cours de l'hémochromatose idiopathique apporte comme la démonstration figurée de l'invasion élective (au moins au début) des microsomes et des mitochondries par les pigments ferriques (clichés 1 et 2) (32).





La biopsie gastrique convient beaucoup mieux pour cette étude que la biopsie du foie, par ce que la surcharge ferrique hépatique, très rapidement massive, envahit tout l'hépatocyte.

Les dépôts sidérosiques épars dans le cytoplasme des cellules glandulaires ont pour siège d'élection la trame mitochondriale.

Sur les coupes de tissu fixées à l'acide osmique ils sont toujours sombres, très fortement réfringents, de grande densité.

Ils forment à l'intérieur des mitochondries une où plusieurs mottes occupant une portion variable de la surface mitochondriale. Ils sont généralement adossés à la membrane périphérique de la mitochondrie dont ils épousent le contour.

Mais ils peuvent déborder et déformer le pourtour mitochondrial.

Lorsque le dépôt est très abondant, plusieurs amas contigus, mais distincts, recouvrent l'aire mitochondriale.

Parfois, seul un secteur est intéressé, et les bords internes de la masse peuvent être anguleux ou arrondis.

Une structure finement poussiéreuse des arrangements linéaires ou des sphérules peut être mise en évidence lorsque le dépôt n'est pas trop dense.

Le nombre des mitochondries atteintes dans une même cellule est très variable, mais reste toujours faible par rapport au nombre total des mitochondries.

L'infiltration pigmentaire prédomine dans les cellules bordantes, sans que ce fait paraisse imputable à la richesse en mitochondries de leur cytoplasme.

De plus, aucune homogénéité n'apparaît dans l'atteinte des diverses mitochondries.

Des dépôts massifs frappent une mitochondrie isolée, ou un groupe d'éléments, alors que les mitochondries voisines sont intactes ou intéressées de façon minime.

Les autres éléments constitutifs des cytoplasmes cellulaires ne sont pas intéressés, en particulier l'ergastoplasme des cellules principales et l'appareil canaliculaire des cellules débordantes.

3° *Le traitement* (27, 29, 30, 31, 32)

Traitement symptomatique : Le traitement symptomatique du diabète au cours de l'hémochromatose ne diffère que par quelques détails du traitement du diabète banal. Mais ces détails ont leur importance et l'Ecole toulousaine y a longuement insisté.

Nous ne dirons rien ici de la réduction du fer alimentaire, précaution classique, et en grande partie illusoire.

Mais il faut éviter autant qu'on le peut les poussées hyperglycémiques post-prandiales, dues à la défaillance hépatique, et qui peuvent compromettre singulièrement le contrôle du diabète.

Il convient, pour cela, de répartir les aliments glucidiques en 4 et même 5 repas, de façon aussi égale que possible, mais en tenant compte toutefois des heures de pointe de l'effet hypoglycémiant de l'insuline, qu'il faut savoir compenser.

Il importe tout autant de proscrire les aliments riches en glucides à hydrolyse rapide, tels que sucres divers, laitages, farines, légumes secs, fruits contenant plus de 10 % de glucides.

D'autre part, l'Ecole toulousaine s'écarte de l'opinion généralement admise en considérant qu'aux stades initiaux du diabète, la diététique complétée au besoin par la médication orale, permet souvent un contrôle satisfaisant de la glycémie. Et l'expérience lui a prouvé qu'il était un peu arbitraire de jeter un ostracisme catégorique sur les sulfonamides, comme l'ont fait certains (37, 56, 57).

Quant à l'insuline, on peut la prescrire soit en une seule injection matinale d'insuline zinc mixte ou encore d'un mélange au 2/3 d'insuline ordinaire et d'inusuline protamine zinc, ou bien, quand les besoins en insuline sont trop élevés, ou le diabète très instable, en 2 injections d'insuline NPH ou Rapitard, pratiquées l'une avant le petit déjeuner, l'autre avant le repas du soir.

De toute manière, il convient de réadapter les doses d'hormone toutes les 48 heures, en fonction des glycosuries, selon la technique désormais classique.

Traitement de fond : Le traitement de fond de la maladie, auquel l'Ecole toulousaine s'est intéressée très tôt (30, 31, 33), est inséparable du traitement du diabète.

Nous le rappelons, l'hémochromatose idiopathique est une affection héréditaire et congénitale, liée à l'absorption en excès du fer alimentaire par la muqueuse duodénale.

Chez le sujet normal, des 10 à 30 mg du fer apporté chaque jour par les aliments, à peine si le dixième est absorbé. Encore l'absorption s'interrompt-elle dès que la masse globale de l'organisme, de l'ordre de 5 g, est assurée. Quelle que soit la quantité de fer retenue, son élimination est presque nulle : à peine un demi-milligramme. Elle se fait par les urines, les selles et la desquamation cutanée.

Au cours de l'hémochromatose idiopathique, l'élimination du fer demeurant aussi faible, l'absorption s'élève considérablement, si bien que la masse de fer accumulée dans l'organisme peut devenir énorme et atteindre 150 à 300 grammes.

Il s'agit d'une forme colloïdale d'hydroxyde de fer (ferritine, hémosidérine) qui pigmente la peau et les muqueuses et provoque dans les organes une sidérose diffuse et plus ou moins sclérosante.

Le foie, le pancréas, les surrénales sont ainsi profondément altérés, de même que le lobe antérieur de l'hypophyse.

L'excès de fer se retrouve dans le sang, et la sidérémie, normalement comprise entre 60 et 180 γ, peut atteindre et dépasser 300 γ, saturant le transporteur protidique du fer : la sidérophiline.

Le traitement idéal de l'hémochromatose consisterait à restaurer la barrière duodénale. Nous en sommes encore incapables. Mais nous pouvons par des saignées répétées, ou en nous aidant d'un chélateur, la desferrioxamine, désemcombrer l'organisme d'une partie du fer accumulé.

Les saignées répétées :

Un litre de sang contient environ 0,50 g de fer. L'efficacité des saignées répétées est donc évidente. Mais, trop espacées et trop parcimonieuses, elles sont dérisoires ; trop abondantes et trop fréquentes, elles sont dangereuses.

Spolier un organisme, d'abord d'un litre de sang par jour, puis de 500 cc, 4 à 8 fois par mois (38), ou de 52 pintes de sang en 16 mois (63) ou de 700 cc tous les 10 jours (35) paraît risqué, surtout chez les sujets âgés, dont la déficience hépatique est sans doute plus sévère qu'on ne le supposait jusqu'ici.

Nous pouvons relever dans certaines de nos observations l'apparition d'une asthénie croissante, d'une déglobulisation, et d'une chute de la sérinémie, et cela bien que les spoliations sanguines aient été beaucoup plus prudentes, et que la sérinémie, au départ, ait été vérifiée normale ou subnormale.

Et comment ne pas rappeler les observations d'insuffisance cardiaque aiguë publiées, entre autres, par Hofstetter (62) et par Potton (89) ?

Aussi avons-nous opté, comme GIRARD (54), TUTIN (102) VACHON (105) et beaucoup d'autres, pour des doses moins spoliatrices : en moyenne 400 cc toutes les trois semaines.

Nous n'avons jamais observé dans ces conditions d'accidents, pourvu qu'au départ il n'y ait ni diminution notable de la sérinémie, ni inversion du rapport sérine/globuline.

Remarquons toutefois que, pour débarrasser l'organisme de 150 g de fer au rythme que nous proposons (soit environ 3,60 g par an) il faudrait plus de 40 ans.

Aussi l'Ecole toulousaine s'est-elle empressée, dès 1962, et l'une des premières en France (DARNAUD Ch., DENARD Y., MOREAU G. et VOISIN R. : un espoir de traitement de l'hémochromatose, Soc. de méd. de Toulouse, 23 janvier 1963, in *Presse Méd.*, 1963, 71, 736 et 31) d'étudier les dérivés de l'acide hydroxamique, d'abord sous forme de Desferroxamine, puis de Desféral. Ces chélateurs transforment le fer non héminique en ferrioxamine stable, soluble, et qui s'élimine par les urines en leur donnant une couleur rouillée.

A l'heure actuelle, nous prescrivons le Desféral en une injection quotidienne de 2 ampoules intramusculaires, une semaine sur deux. Chaque ampoule contient 0,50 g du produit.

L'injection serait douloureuse si on n'ajoutait dans la seringue un peu de scurocaïne.

Ainsi prescrit, le Desféral est bien toléré. Tout au plus certains malades éprouvent-ils un léger malaise après l'injection.

Mais il faut éviter de trop allonger les séries ininterrompues. On risquerait de provoquer de violentes douleurs précardiaques, hépatiques ou rénales, ces dernières très semblables à des coliques néphrétiques.

On ignore la cause de ces douleurs, fort pénibles, bien qu'inoffensives, semble-t-il.

L'effet de chaque injection atteint son maximum pendant les 6 premières heures, et ne se prolonge pas au-delà de 24 heures. C'est aussitôt après l'injection que la couleur des urines est la plus intense.

En moyenne, à l'injection de 2 ampoules de Desféral correspond l'élimination urinaire de 20 mg de fer, mais l'effet varie beaucoup d'un malade à l'autre. Il s'amoindrit à mesure que l'on répète les injections pour s'annuler à peu près au bout d'une semaine. Mais il se rétablit si l'on a soin d'interrompre le traitement pendant quelques jours.

D'une façon très approximative, en employant les doses indiquées, le calcul indique que, sous l'effet du Desféral, l'élimination annuelle du fer avoisine 3,60 g, ce qui, en association avec les saignées, permettrait une déplétion annuelle de 7 g en chiffre rond.

Mais si l'on se rappelle que l'absorption duodénale du fer dans l'hémochromatose idiopathique est au moins de l'ordre de 10 mg, on s'aperçoit qu'en réalité la déplétion annuelle ne dépasse pas 3,50 g.

Ce n'est donc pas trop que d'associer les deux méthodes de déplétion, ce que nous ne manquons pas de faire, pour notre part.

S'il fallait s'en tenir à ces calculs, l'efficacité de la déplétion ferrique telle que nous la pratiquons paraîtrait dérisoire.

Or, l'expérience clinique prouve que les résultats n'en sont pas moins fort satisfaisants, mais ils sont longs à se manifester, très lentement progressifs, et toujours incomplets.

A la longue, le foie perd de sa dureté et son volume s'amoindrit considérablement. La pigmentation s'atténue jusqu'à disparaître parfois. Quant au diabète, et sauf dans les formes les plus sévères, il s'amoindrit, mais seulement de façon relative, très variable d'un cas à l'autre. Comme le dit fort bien VACHON, ce n'est pas forcément chez les malades les plus dépigmentés que l'amélioration du diabète est la plus nette. Chez certains, des lésions pancréatiques irréversibles paraissent se constituer précocement.

Les bienfaits de la médication déplétive n'en sont pas moins fort appréciables. Peut-être suffit-il que la masse de fer accumulée soit ramenée au-dessous d'un certain seuil pour que l'affection recouvre, au moins en partie, cette latence qui caractérise le plus souvent les 3 ou 4 premières décennies de son évolution.

CHAPITRE III

Sujets observés et méthodes de dosages :

Nous avons étudié la glycorégulation de 17 malades atteints d'hémochromatose idiopathique, dont le diagnostic était affirmé sur les données cliniques et les éléments paracliniques suivants :

dosage du fer sérique,
ponction biopsie du foie et biopsie gastrique,
test à la desferrioxamine.

Tous les malades étudiés sont de sexe masculin et leur âge était compris entre 33 et 67 ans au moment de notre étude. Pour ce qui est de leur glycorégulation, ils se répartissaient de la façon suivante :

non diabétique : 1 malade,
diabète chimique : 2 malades,
diabète franc : 14 malades.

L'ancienneté du diagnostic était variable, s'étageant entre 0 et 15 ans au moment de notre étude. Beaucoup étaient suivis depuis longtemps dans le service. Dans 13 cas, c'est l'existence du diabète qui a amené au diagnostic d'hémochromatose.

Notre étude du métabolisme glucidique a été composée des éléments suivants :

— courbe d'hyperglycémie provoquée, couplée avec un dosage de l'insulinémie et des acides gras libres,
— test d'HIMSWORTH,
— dosage de la cortisolémie plasmatique,
— dosage des 17 hydroxycorticoïdes et des 17 cétostéroïdes.

La courbe d'hyperglycémie provoquée a été obtenue selon la technique de CONN et FAJANS sans cortisone, pour les épreuves antérieures à juin 1969. Par la suite, nous avons adopté la méthode de l'American Diabetes Association. Les

résultats glycémiques ont été obtenus par analyse plasmatique selon la méthode de l'auto-analyseur de TECHNICON.

L'insulinémie a été mesurée par la méthode radio-immunologique de YALOW et BERSON jusqu'en 1971. Par la suite nous l'avons modifiée selon le principe de RANDLE et HALES. Nos dosages sont exprimés en micro-unités/cc.

La cortisolémie a été mesurée selon une technique fluorimétrique développée par F. BAYARD (11).

Les observations :

OBSERVATION N° 1

M. R... Alexandre. Il s'agit d'un sujet très sportif, sans antécédent diabétique familial. Il a toujours eu le teint bronzé. Il a été en bonne santé jusqu'à l'âge de 38 ans. Il pèse alors 80 kg et mesure 1,72 m.

1re hospitalisation : Elle survient à la suite d'un amaigrissement important. On est alors en 1955, le malade a 38 ans. Lorsque nous le recevons, il ne pèse plus que 55 kg. Le diagnostic de diabète a été porté depuis deux mois, devant l'altération de son état général, par son médecin qui l'a mis sous insuline zinc mixte : 50 unités par jour.

L'examen à l'entrée confirme l'existence d'un diabète non acidosique, retrouve une pigmentation bronzée prédominante sur les zones découvertes et permet de découvrir une hépatomégalie dure, isolée, de 13 cm sur la ligne mammelonnaire. Le diagnostic d'hémochromatose est alors évoqué et confirmé sur le plan biologique. On note en effet :

Fer sérique : 200 γ

P.B.F : aspect de sidérosclérose typique.

Bilan hépatique :

cholestérol total : 1,50 g
Mac Lagan : 2,2 U Mac Lagan
Hanger : +++
Bilirubinémie, transaminases, phosphatases alcalines sont normales.

Bilan surrénalien :

Un test de Thorn est effectué : les 17 céto et 17 hydroxy sont bas sans réponse surrénalienne. (Les chiffres obtenus lors de cet examen n'ont pu être retrouvés.)

Durant son hospitalisation, le malade est mis sous régime hypercalorique ce qui entraîne une amélioration de l'état général et une reprise de poids jusqu'à 65 kg. A sa sortie, il est mis sous un régime à 2.600 calories et sous 46 unités d'insuline zinc mixte. On y associe Percortène et Perandrone.

De 1955 à 1962 : Le malade sera vu à plusieurs reprises à la consultation du service.

- En 1956, les doses d'insuline se situent entre 60 et 70 unités par jour, des hépatalgies sont notées.
- En 1957, son poids est de 68 kg, les mêmes doses d'insuline sont administrées. L'état général est bon, mais on note l'apparition d'une colopathie fonctionnelle.
- En 1958, le fer sérique est à 280 γ
- En 1959, un traitement à base de saignées est instauré. Il ne sera pas suivi par le malade. On note en plus l'apparition d'une ascite qui disparaît sous restriction sodée et diurétique.

2me hospitalisation, 1962 : Le malade revient dans le service à la suite d'un déséquilibre de son diabète, sans épisode acido-cétosique. Les glycémies sont simplement, en permanence, entre 2 et 3 grammes.

Fer sérique : 232 γ

Biopsie gastrique : aspect de sidérocytose intense.

Bilan hépatique :

hépatomégalie spontanément douloureuse de 18 cm

cholestérol : 1,30 g

Mag Lagan : 1 U. Mac Lagan

Hanger : +++

taux de prothrombine : 60 %

B.S.P. : rétention à 10 % au bout de 45 minutes.

Bilirubinémie, transaminases, phosphatases alcalines sont normales.

Bilan surrénalien :

avant A.C.T.H. : 17 céto : 2,6 mg/24 heures
17 OH. : traces

après A.C.T.H. : 17 céto : 4,7 mg
17 OH. : traces

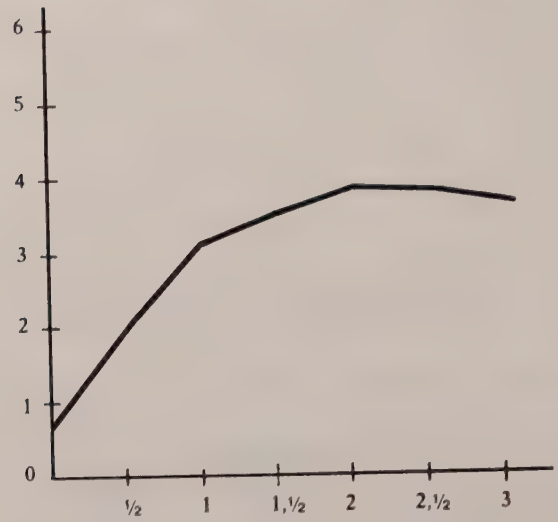
éosinophiles : Témoin 154 à 8 h.
115 à 15 h.
142 à 18 h.
142 à 21 h.
146 à 23 h.

Un test au Desféral est alors pratiqué et positif. Le malade sort du service avec un régime à 2.600 calories et 50 unités d'insuline zinc mixte par jour. Le traitement par la desferrioxamine est entrepris, mais il sera abandonné par le malade.

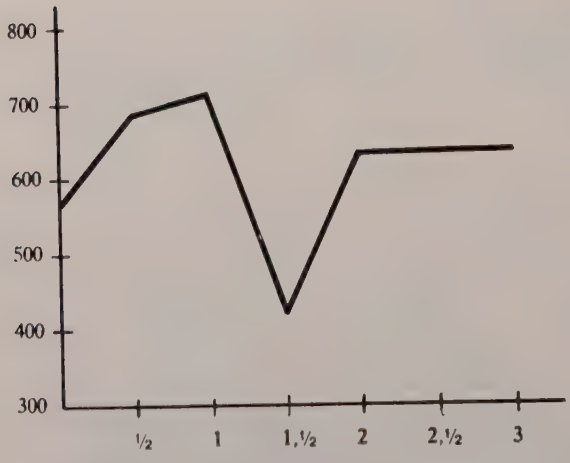
1963 : Le malade consulte dans le service devant l'apparition d'un syndrome œdémato-ascitique. Celui-ci régressera par la reprise du régime désodé. Le malade reçoit alors 58 unités quotidiennes d'insuline.

3me hospitalisation, 1965 : Elle est liée à un déséquilibre non acidosique de son diabète, à la suite d'un abcès au niveau de la fesse

M. R...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres

Insulinémie pratiquement nulle

droite. Le malade présentera en cours d'hospitalisation une hématémèse suivie d'un mœlena qui sera mise sur le compte d'une gastrite médicamenteuse aux antalgiques, aucune lésion radiologique à type de varices œsophagiennes n'ayant été décelée.

De 1965 à 1970 : Le malade se traite sans beaucoup de rigueur, à son domicile. Ses doses d'insuline se situent entre 55 et 60 unités par jour. Il fait 5 à 6 injections de deux ampoules de Desferal par mois, et une injection d'Androtardyl. Il ne contrôle ni sa glycémie ni sa glycosurie.

4me hospitalisation : Le malade est réhospitalisé pour faire le point de sa colopathie et de son hémochromatose. L'examen clinique note toujours la persistance d'une pigmentation prédominante au niveau des zones découvertes. L'hépatomégalie est à 16 centimètres, portant surtout sur le lobe droit. Il existe une légère circulation collatérale sans syndrome œdémato-ascitique. La rate est percutable, mais non palpable.

Fer sérique : 214 γ

Taux de saturation de la sidérophiline : 60 %

Bilan hépatique : inchangé
cholestérol total : 1,50 g

Exploration surrénalienne :

avant synacthène : 17 céto : 4,4 — 3,4 mg/24 h
17 OH. : 3,9 — 3 mg/24 h

après synacthène : 17 céto : 11,7 — 8,2 mg/24 h
17 OH. : 19,4 — 6,6 mg/24 h

cortisolémie sous synacthène retard : Témoin : 19 γ
51 γ
33 γ

Exploration thyroïdienne : Métabolisme basal : + 10 %
Réflexogramme achiléen : 360 ms.

Examen du fond d'œil : *présence bilatérale de microanévrysmes* (le fond d'œil examiné à chaque hospitalisation était normal jusque là.)

Exploration de la glycorégulation :

épreuve d'hyperglycémie provoquée :
0,64 — 2,02 — 3,12 — 3,56 — 3,88 — 3,86 — 3,64

Acides gras libres : 570 — 685 — 715 — 430 — 640 — 640 — 640

Dosage de l'insulinémie : pratiquement nulle.

Le malade sort du service équilibré sur le plan de son diabète par un régime à 2.600 calories et 42 unités d'insuline zinc mixte par jour. L'équilibre a été facilement obtenu.

OBSERVATION N° 2

M. M... Honoré. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Dans ses antécédents personnels, il convient de noter des crises douloureuses articulaires au niveau des membres inférieurs, survenues durant le service militaire. Il a alors été traité avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu et mis sous corticothérapie. Dans les dix années qui ont suivi, aucun fait pathologique n'est à signaler, sinon la répétition des manifestations articulaires, de loin en loin.

A l'âge de 33 ans, une nouvelle crise douloureuse articulaire entraîne la reprise de la corticothérapie. Dans les suites apparaissent : une asthénie, une anorexie par gastrite médicamenteuse, une impuissance. Le diabète est alors découvert, ce qui entraîne son hospitalisation.

A l'entrée dans le service (1970), l'existence d'un diabète non acidosique est confirmée. Il existe en outre, une mélanodermie prédominant sur les zones découvertes et une hépatomégalie de 14 cm sur la ligne mammelonnaire, dure et sans signe d'hypertension portale. Le diagnostic d'hémochromatose évoqué sera confirmé sur le plan biologique :

Fer sérique : 175 γ

Saturation de la sidérophiline : 60 %

P.B.F. : sidérosclérose hépatique avec présence de surcharge pigmentaire ferrique dans la sclérose et dans le parenchyme.

Biopsie gastrique : très importante surcharge ferrique.

Test au Desferal : positif.

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,52 g

Mac Lagan : 3,8 U. Mac Lagan

Hanger : +++

Gros : 1,4 cc

Rétention de la B.S.P. inférieure à 5 % à 45 minues

Bilan surrénalien :

Cortisolémie : 35 γ

Test au synacthène retard : 55 γ — 55 γ

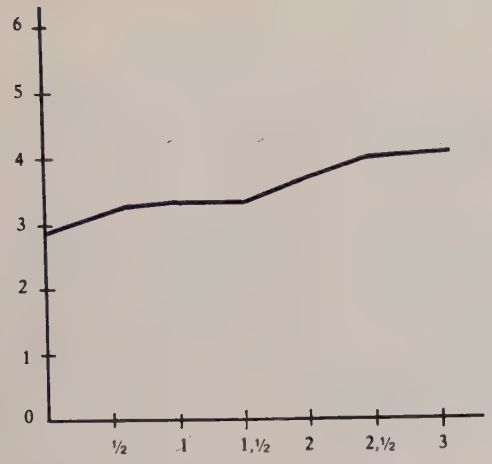
Exploration de la glycorégulation :

Test d'Himsworth :

2,94 — 3,14 — 3,24 — 3,24 — 3,64 — 3,84 — 3,90 résistant

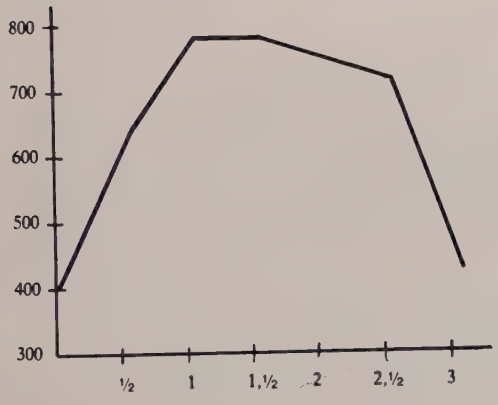
Hyperglycémie provoquée :

	1,86	3,40	4,18	4,64	4,88	4,34	4,42
Insulinémie :	8	96	25	15	7	17	5
Acides gras libres :	430	643	785	785	765	715	430
Cortisolémie :	30	26	21	19	17	15	15

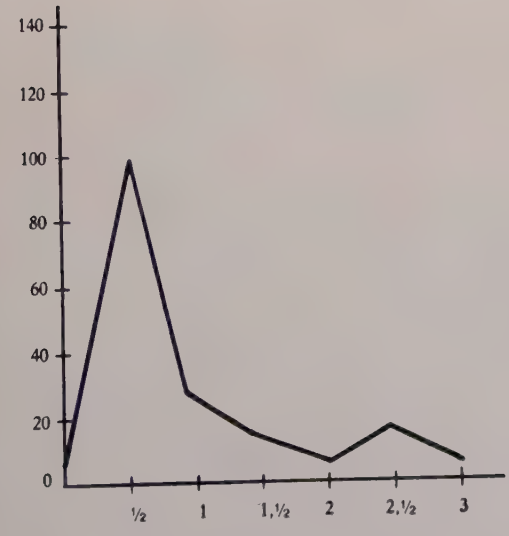


M. M...

Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

Sur le plan articulaire, on note, au niveau des genoux et des tibio-tarsiennes un aspect déminéralisé analogue à celui des manifestations rhumatismales de l'hémochromatose. L'examen d'une biopsie cutanée révèle, outre une surcharge ferrique, un vieillissement accéléré du collagène.

Ce malade sortira du service équilibré sans difficulté par un régime normocalorique à 2.800 calories et 46 unités d'insuline zinc mixte. Un traitement par la desferrioxamine lui a été prescrit à raison de 2 ampoules par jour intramusculaires une semaine sur deux.

Il sera revu en consultation trois mois plus tard, ses doses d'insuline seront alors de 64 unités d'insuline zinc mixte, mais le malade suit son régime de façon épisodique.

OBSERVATION N° 3

M. A... Carlos. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Son diabète a été découvert en 1963 à la suite de l'apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique avec altération de l'état général et amaigrissement. Hospitalisé à cette époque le diagnostic d'hémochromatose a été fait puisque un traitement par saignées avait été entrepris (il a été rapidement abandonné par le malade). Le malade a alors 42 ans.

De 1963 à 1967 le malade sera en bonne santé, moyennant deux injections quotidiennes d'insuline zinc mixte.

En 1967 apparaît un anthrax dans la région scapulaire, que son médecin laissera évoluer pendant six mois, et c'est devant un déséquilibre de son diabète avec asthénie persistante que le malade sera hospitalisé.

A son entrée dans le service, le malade présente des glycémies situées entre 2,5 et 3 grammes sans acétone. L'anthrax dorsal continue d'évoluer. Le malade mesure 1,62 m et pèse 73 kg. Il présente un teint bronzé qu'il dit avoir toujours eu. L'examen révèle l'existence d'une hépatomégalie lisse, dure et régulière, non douloureuse, mesurant 16 cm sur la ligne mammelonnaire. Il n'existe aucun signe d'hypertension portale. Le diagnostic d'hémochromatose évoqué sera confirmé sur le plan biologique :

Fer sérique : 232 γ

P.B.F. : nodules parenchymateux de grand diamètre délimités par des cloisons fibreuses denses, riches en néocanalicules. Charge sidérosique très abondante, présente surtout au pôle hilaire des hépatocytes. Pas d'inflammation ni de stéatose.

Biopsie gastrique : sidérose glandulaire abondante.

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,80 g

Mac Lagan : 1,5 U. Mac Lagan

Hanger : + + +

Gros : 2 cc

Bilirubinémie : 70 mg/l

B.S.P. : rétention de 10 % à 45 minutes.

Bilan surrénalien : 17 céto : 4,8 et 4 mg/24 h.
17 OH. : 6,5 et 4,9 mg/24 h.

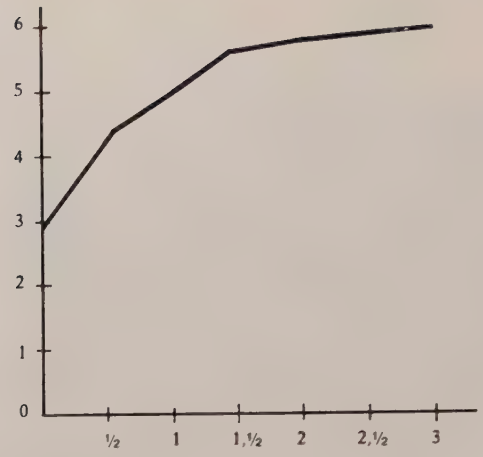
cortisolémie 36 γ

Test au Desferal : positif.

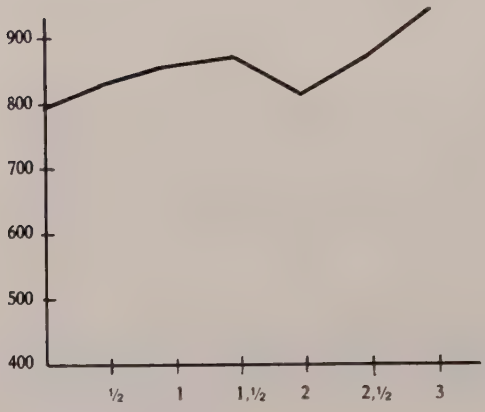
Exploration de la glycorégulation :

Test d'Himsworth :
3,04 — 3,30 — 3,42 — 3,36 — 3,44 — 3,46 — 3,56 résistant

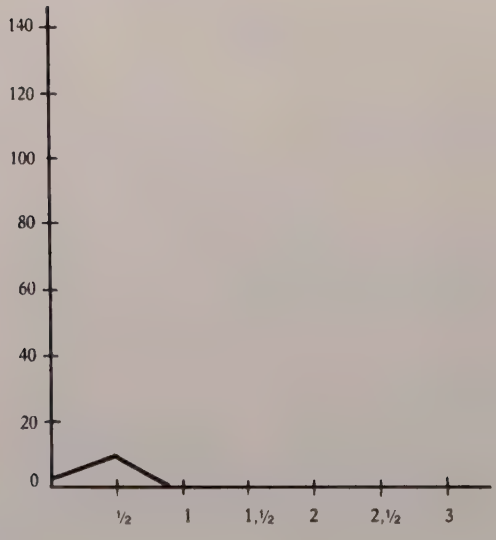
M. A...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

Hyperglycémie provoquée :

	2,92	4,28	4,84	5,44	5,60	5,76	5,82
Insulinémie	4	0	0	0	0	0	0
Acides gras libres	790	825	850	865	810	865	940
Cortisolémie	36	37	30	25	26	23	29

Le malade sort du service après guérison de son anthrax. Il est alors équilibré par deux injections d'insuline zinc mixte à raison de 35 unités le matin et 14 unités le soir et un régime à 2.600 calories, associés à de la desferrioxamine.

Une nouvelle hospitalisation aura lieu l'année suivante (1969) en raison d'un déséquilibre modéré, non acidosique, de son diabète, avec des glycémies aux alentours de 3 grammes. Le bilan hépatique sera inchangé. Le fer sérique est alors à 215 γ. Durant cette hospitalisation, le malade pourra être équilibré par une seule injection de 52 unités d'insuline zinc mixte avec un régime à 2.600 calories. L'équilibre a été obtenu facilement et se révèle absolument stable.

Suivi depuis en consultation régulièrement, ses besoins en insuline se sont élevés jusqu'à 64 unités, il est très bien équilibré et se soigne bien. Ses dernières glycémies, le 7-1-72, sont à 1,70 — 1,05 — 1,00 — 1,75. La pigmentation n'est plus qu'à peine perceptible et l'hépatomégalie est très réduite, le foie dépassant à peine le rebord costal.

OBSERVATION N° 4

M. C... Yves. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Son diabète a été découvert en 1958 à la suite d'une hospitalisation pour épanchement pleural. Il a été traité depuis par un simple régime. Durant les deux années 1967 et 1968 le malade va passer de 87 à 67 kg. Il mesure 1,70 m. L'altération de son état général va l'amener à consulter et, l'absence d'équilibre de son diabète entraînera son hospitalisation.

A son entrée dans le service, il présente des glycémies entre 2 et 3 grammes, sans acétonurie. On note l'existence d'une pigmentation prédominant au niveau des zones cutanées découvertes et une hépatomégalie dure, lisse, mesurant 18 cm sur la ligne mammelonnaire, atteignant l'ombilic. Le malade signale des hépatalgies spontanées. Il n'existe aucun signe d'hypertension portale. Le diagnostic d'hémochromatose, évoqué, sera confirmé sur le plan biologique :

Fer sérique : 168 γ

Saturation de la sidérophiline à 70 %

P.B.F. : cirrhose annulaire évoluée avec sidéropigmentation massive du parenchyme, des néocanalicules et des cellules de Küpffer.

Biopsie gastrique : sidérosclérose abondante.

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,80 g
Mac Lagan : 1,5 U. Mac Lagan
Hanger : négatif
Gros : 1,6 cc
B.S.P. : rétention inférieure à 5 % à 45 minutes
Bilirubinémie, transaminases, phosphatases alcalines normales.

Bilan surrénalien : 17 céto : 9,9 et 10,7 mg/24 h.
17 OH. : 3 et 3,3 mg/24 h.

cortisolémie 24 γ avec augmentation à 36 γ sous synacthène.

Test au Desferal : positif.

Exploration de la glycorégulation :

Test d'Himsworth :

1,88 — 1,77 — 1,62 — 1,49 — 1,52 — 1,53 — 1,63 sensible

Hyperglycémie provoquée :

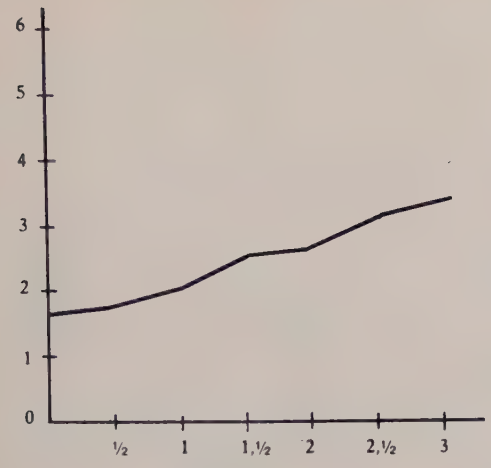
1,69 — 1,74 — 2,09 — 2,50 — 2,60 — 3,02 — 3,40

Insulinémie : 14 — 13 — 8 — 19 — 10 — 12 — 14

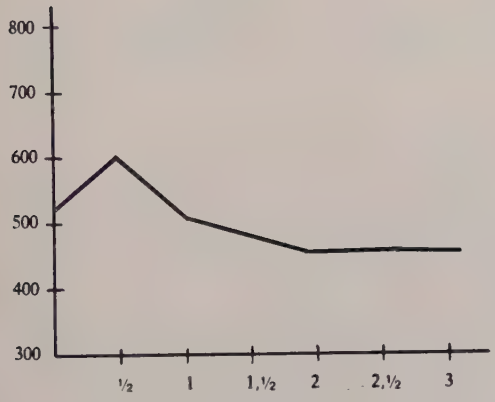
Acides gras libres : 535 — 600 — 515 — 415 — 335 — 335 — 300

Durant son hospitalisation, le malade sera facilement équilibré par 35 unités d'insuline zinc mixte et un régime à 2.200 calories. Cet équilibre s'avèrera très stable et durable, durant deux ans. En 1970, sa dose d'insuline sera ramenée à 32 unités par jour, et le contrôle obtenu persistera jusqu'à sa dernière consultation en avril 1971. En août 1971 le malade devait décéder d'une hémorragie cérébro-méningée consécutive à une hypertension artérielle décelée dès 1969.

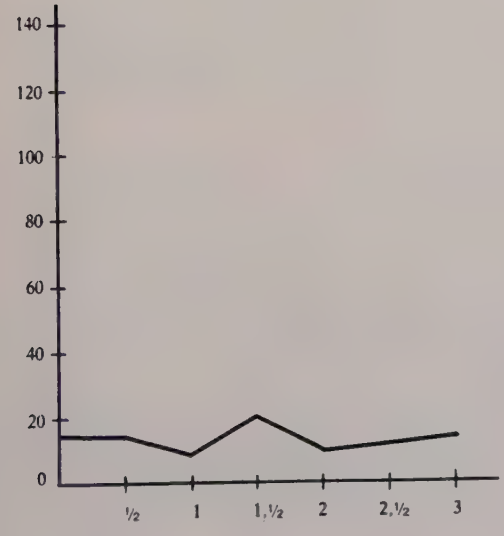
M. C...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

OBSERVATION N° 5

M. C... Joseph. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Son diabète sera découvert à l'occasion d'une visite systématique de la médecine du travail. Il présentait alors une glycémie à 2 g à jeun, sans acétonurie. Le malade était âgé de 54 ans. Il est d'abord mis sous médication orale et régime, mais une altération de l'état général et un déséquilibre de son diabète vont amener sa première hospitalisation (1962).

1re hospitalisation : à l'entrée, les glycémies sont supérieures à 3 grammes, sans acétonurie. Il présente une pigmentation cutanée nette qu'il dit avoir toujours eue et une hépatomégalie modeste : le foie mesure 12 centimètres sur la ligne mammelonnaire.

Les examens biologiques permettront d'établir le diagnostic d'hémochromatose :

Fer sérique : 240 γ

Saturation de la sidérophiline : 68 %

P.B.F. : cirrhose pigmentaire avec sidérose parenchymateuse intense et sidérose Kuppferienne.

Biopsie gastrique : sidérose abondante dans les cellules et les culs-de-sac glandulaires.

Bilan surrénalien : 17 céto : 2,3 et 1,6 mg/24 h.
17 OH. : 7,6 et 9,8 mg/24 h.

Le malade sortira du service équilibré facilement par l'association d'un régime à 2.200 calories et de 35 unités d'insuline zinc mixte par jour. Il se portera bien et sera équilibré jusqu'en 1967.

2me hospitalisation : due à un déséquilibre modéré de son diabète, sans acétonurie. Les glycémies à l'entrée sont aux alentours de 2,50 g. Il pèse alors 64 kg pour 1,64 m. On note alors sur le plan biologique :

Fer sérique : 175 γ

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,50 g

Mac Lagan : 1 U. Mac Lagan

Hanger : —

Gros : 1,7 cc

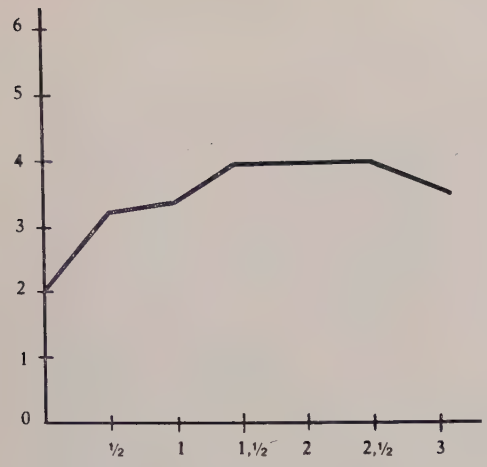
Bilirubinémie, transaminases, phosphatases alcalines normales.

Bilan surrénalien : 17 céto : 4,6 et 4,4 mg/24 h.
17 OH. : 0,8 et 0,9 mg/24 h.

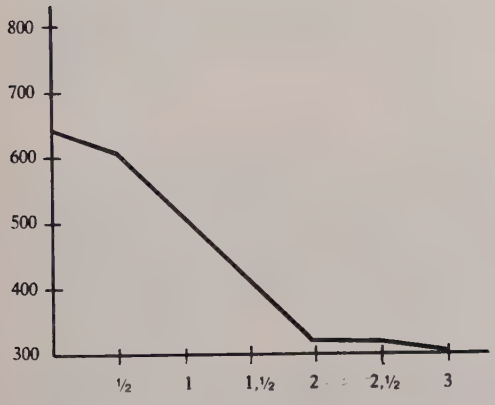
Test au Desferal : positif.

Le malade sortira du service équilibré facilement par l'association de 34 unités d'insuline zinc mixte, d'un régime à 2.400 calories, de desferrioxamine.

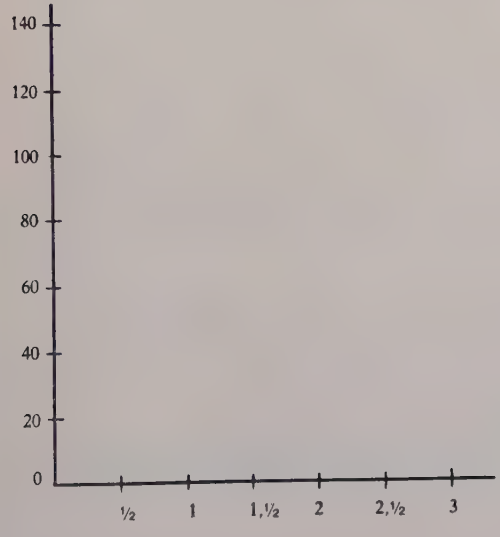
M. G...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

3me hospitalisation : due à un nouveau déséquilibre de son diabète, sans acétonurie. Le malade pèse alors 61 kg. L'hépatomégalie est toujours aussi peu importante. Le fer sérique est 202 γ. Une exploration de la glycorégulation est alors pratiquée, elle donne les résultats suivants :

Test d'Himsworth :
1,96 — 1,95 — 1,80 — 1,56 — 1,55 — 1,74 — 1,70 sensible

Hyperglycémie provoquée :

Cortisolémie : 20 — 27 — 18 — 20 — 18 — 32 — 28
2,18 — 3,20 — 3,44 — 3,92 — 4,04 — 4,00 — 3,96

Insulinémie : nulle

Acides gras libres : 640 — 600 — 525 — 475 — 450 — 450 — 550

Le malade sortira du service avec un régime à 2.400 calories et 36 unités d'insuline zinc mixte.

4me hospitalisation : due à un nouveau déséquilibre de son diabète, le malade ayant mal suivi son régime et augmenté progressivement sa dose d'insuline jusqu'à 50 unités par jour.

Le fer sérique est alors à 250 γ

Le bilan hépatique est inchangé.

Le malade ressortira équilibré avec un régime à 2.400 calories et 38 unités d'insuline zinc mixte par jour. Le malade va par la suite poursuivre correctement son régime et ses injections de desferrioxamine. Il sera revu six mois plus tard en consultation, toujours fort bien équilibré. Le fer sérique est passé alors à 132 γ (novembre 1971). Sa dose d'insuline est de 36 unités par jour.

On ne peut manquer d'être frappé par la constance des doses d'insuline nécessaires pour équilibrer ce malade lorsqu'il est dans des conditions diététiques satisfaisantes. L'amplitude des variations n'a été que de quatre unités en neuf ans.

OBSERVATION N° 6

M. S... Paul. Ce malade ne compte pas de diabétiques dans sa famille. Sa mère, toujours vivante et en bonne santé présente néanmoins une mélanodermie. Son diabète sera découvert à l'âge de 50 ans devant l'apparition d'une polydypsie et d'une polyurie, associées à un amaigrissement important et rapide : 12 kg en trois mois. Ce malade a été mis par son médecin sous chlorpropamide, sans régime, et, trois mois après, le contrôle du diabète devenant aléatoire, l'hospitalisation sera décidée.

1re hospitalisation : (juillet 1965). Elle confirmera l'existence d'un diabète non acidosique découvert trois mois auparavant. Elle permettra en outre de mettre en évidence une mélanodermie, ardoisée, prédominant au niveau des mains et du visage, et une hépatomégalie importante lisse, ferme, sans aucun signe d'hypertension portale. Le diagnostic d'hémochromatose, évoqué, sera confirmé par les examens biologiques :

Fer sérique : 161 γ

Saturation de la sidérophilline : 61 %

Test au Desferal : positif.

P.B.F. : sidérose parenchymateuse et Kuppferienne massive avec cirrhose pigmentaire, pas de stéatose associée.

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,32 g

Mac Lagan : 2 U. Mac Lagan

Hanger : +

Gros : 1,68 cc

B.S.P. rétention de 23 % au bout de 45 minutes

Taux de prothrombine : 58 %.

Bilan surrénalien : 17 céto : 5 mg/24 h.
17 hydroxy : 3 mg/24 h.

Le malade sort du service équilibré par un régime à 2.800 calories et 35 unités d'insuline zinc mixte. Il pèse alors 53 kg pour 1,68 m. On associe à son traitement des injections de Percortène et de Perandrone tous les 15 jours.

2me hospitalisation : (octobre 1965). Elle a pour but de terminer le bilan de l'hémochromatose et de mettre le malade sous desferrioxamine.

Test de Thorn :

avant A.C.T.H. : 17 céto : 4,8 — 5,9 mg/24 h.
17 OH. : traces — traces.

après A.C.T.H. : 17 céto : 9,7 — 9,3 mg/24 h.
17 OH. : 14,9 — 15,2 mg/24 h.

Le malade sortira du service équilibré par un régime à 3.000 calories et un mélange d'insuline zinc mixte 18 unités et insuline zinc

cristallisée 18 unités. Un traitement par la desferrioxamine est entrepris et Percortène et Perandrone sont poursuivis.

3me hospitalisation : liée à déséquilibre temporaire de son diabète par un état grippal. Le bilan hépatique est inchangé, le fer sérique à 180 γ. Le malade ressort fin février 1967 du service avec des doses de 22 unités d'insuline zinc mixte et zinc cristallisée.

4me hospitalisation : due à un accident hypoglycémique important survenu deux jours auparavant, qui s'est traduit par un état délirant, temporaire. On note alors une hépatomégalie de 14 centimètres sur la ligne mammelonnaire. Le fer sérique est à 159 γ. Le diabète se révèlera très difficile à équilibrer. Au terme de l'hospitalisation la dose d'insuline est ramenée à 18 unités d'insuline zinc mixte et zinc cristallisée.

5me hospitalisation : due à un déséquilibre temporaire du diabète à la suite d'un accident de la circulation compliqué de nombreux hématomes. Elle nous permettra de compléter le bilan de l'hémochromatose par :

une biopsie gastrique : sidérose très importante des cellules épithéliales et glandulaires,

une exploration de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée :

	3,80 —	4,60 —	3,60 —	6,42 —	5,80 —	5,40 —	5,04
Insulinémie :	30 —	5 —	0 —	0 —	15 —	5 —	8
Cortisolémie :	34 —	29 —	27 —	20 —	20 —	22 —	22

Le fer sérique est alors à 161 γ

Les 17 céto à 5 mg/24 h.

Les 17 hydroxy à 3 mg/24 h.

Le malade ressortira du service avec le même traitement que précédemment. Nous sommes alors en 1969.

6me hospitalisation : le malade revient dans le service à la suite de l'apparition de plaques de nécrobiose lipoïdique au niveau des membres inférieurs et d'un déséquilibre modéré, non acidosique, de son diabète. L'exploration biologique montre alors :

Fer sérique : 218 γ

Saturation de la sidérophiline : 58 %

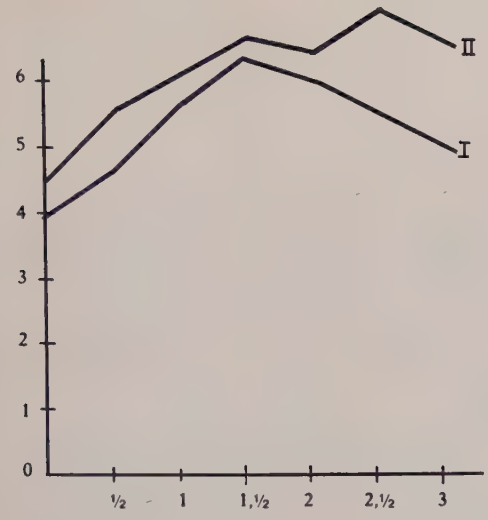
L'exploration de la glycorégulation donne les résultats suivants :

Hyperglycémie provoquée :

:	4,48 —	5,59 —	6 —	6,48 —	6,45 —	7,14 —	6,60
Insulinémie :	30 —	140 —	29 —	27 —	35 —	34 —	40
Acides gras libres :	1500 —	1120 —	1020 —	1020 —	1060 —	1250 —	1375
Cortisolémie :	23			17			16

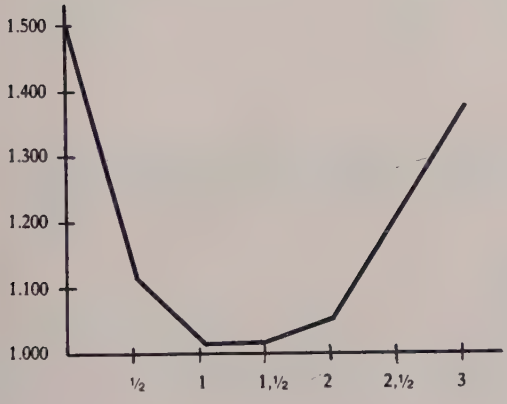
Le malade ressortira du service avec des doses d'insuline légèrement modifiées : 22 unités d'insuline zinc mixte,

18 unités d'insuline zinc cristallisée.

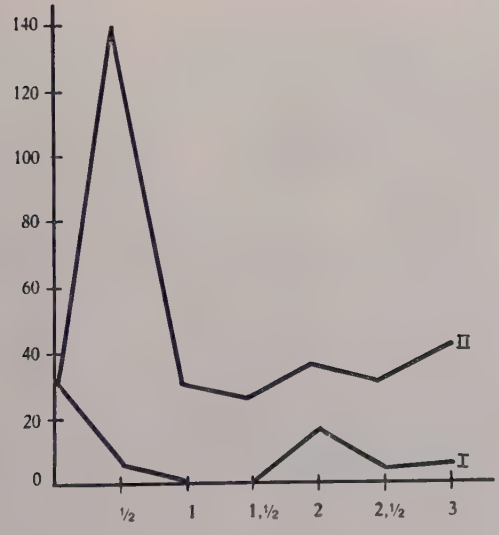


M. S...

Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

OBSERVATION N° 7

M. F... Pierre. Ce malade ne présente pas de diabète ni d'hémochromatose dans ses antécédents familiaux. Chétif dans son enfance, il se développe ensuite normalement et sera en bonne santé jusqu'à l'âge de 51 ans, où un dépistage systématique permettra de mettre en évidence une glycémie à jeun à 1,56 g, sans acétonurie (1966). Il sera alors traité par des sulfonamides associées à un régime consistant en la suppression du sucre et du pain. Il sera ainsi plus ou moins bien équilibré jusqu'en 1969, où, consultant pour la première fois dans le service, la découverte d'une hépatomégalie volumineuse entraînera son hospitalisation.

A son entrée dans le service, l'existence d'un diabète non acidosique sera confirmée. On notera en plus l'existence d'une mélanodermie ardoisée. L'hépatomégalie, lisse et dure, spontanément douloureuse, mesure alors 18 cm sur la ligne mammelonnaire. Elle est spontanément douloureuse. Le malade pèse 65 kg pour 1 74 m.

Les examens biologiques confirmeront l'existence d'une hémochromatose :

Fer sérique : 195 γ

Saturation de la sidérophilline : 70 %

P.B.F. : cirrhose annulaire avec présence de fer dans la sclérose et dans le parenchyme hépatique restant sain.

Biopsie gastrique : présence de fer dans les cellules de la muqueuse.

Biopsie rectale : muqueuse normale.

Test au Desferal : positif.

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,75 g
Mac Lagan : 1,3 U. McL.
Hanger : +
Gros : 2,3 cc
B.S.P. rétention à 5 % au bout de 45 minutes
Taux de prothrombine : 100 %
Bilirubinémie, transaminases, phosphatases alcalines normales.

Bilan surrénalien : 17 céto : 4,9 — 3,2 mg/24 h.
17 OH. : 3,7 — 4,1 mg/24 h.
cortisolémie : 21 γ

Exploration de la glycorégulation :

Test d'Himsworth :

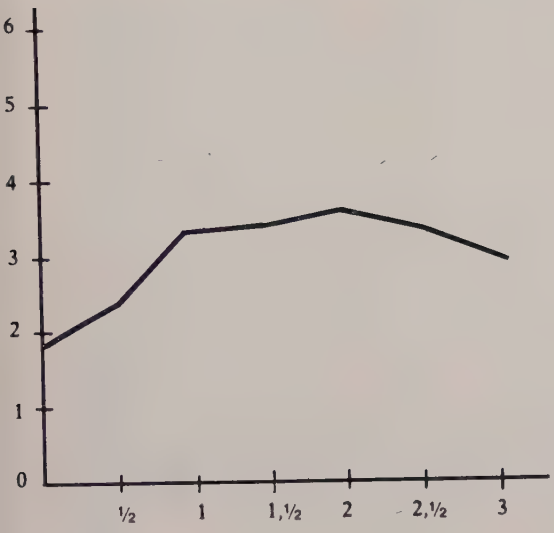
1,70 — 1,78 — 2,08 — 2,32 — 2,88 — 3,20 — 3,36 résistant

Hyperglycémie provoquée :

1,92 — 2,40 — 3,44 — 3,50 — 3,76 — 3,56 — 3,24

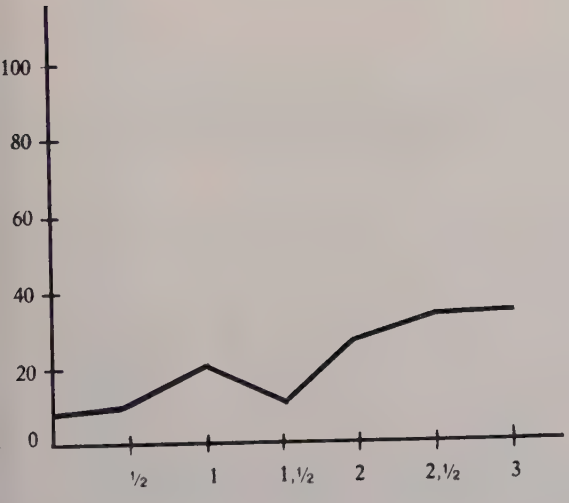
Insulinémie :	: 12 —	15 —	20 —	15 —	30 —	35 —	35
Cortisolémie	: 21 —	17 —	15 —	17 —	24 —	22 —	20

Ce malade sera facilement équilibré sous un simple régime, sans qu'il soit nécessaire de recourir aux médications orales.



M. F...

Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe de l'insulinémie

OBSERVATION N° 8

M. M... Jules. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Il sera en bonne santé jusqu'en 1960, où, alors âgé de 45 ans, l'apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique amènera la découverte d'un diabète qui sera traité, sans régime, par la tolbutamide. Le malade pèse alors 86 kg pour 1,74 m.

De 1960 à 1964, le malade va suivre ce traitement et perdra progressivement du poids, jusqu'à 72 kg. C'est à cette date que nous le verrons pour la première fois. L'existence d'un diabète sera alors confirmée et l'existence d'une hémochromatose évoquée devant la coexistence d'une hépatomégalie très modérée, mais dure et isolée, sans signe d'hypertension portale d'accompagnement. Une ponction biopsie du foie permettra d'assurer le diagnostic en mettant en évidence des lésions de sidérosclérose. Le malade sera équilibré sous 24 unités d'insuline zinc mixte et un régime 2.800 calories par jour.

Cette dose d'insuline sera augmentée progressivement jusqu'en 1965 où elle sera de 40 unités par jour. Le malade est alors mis en traitement par la desferrioxamine, la sidérémie étant, à cette époque, à 225 γ. Durant les années qui suivront, ce traitement entraînera une légère réduction des doses d'insuline jusqu'à 36 unités par jour, et une réduction très importante de la sidérémie dont l'évolution sera la suivante : 1967 : 200 γ

1968 : 250 γ

1969 : 177 γ

1970 : 150 γ

En 1970 : un accident hypoglycémique dû à un retard alimentaire amènera son hospitalisation en urgence. Nous noterons alors la disparition de toute mélanodermie et de toute hépatomégalie. La sidérémie est à 150 γ et la saturation de la sidérophiline à 53 %.

L'exploration hépatique est normale.

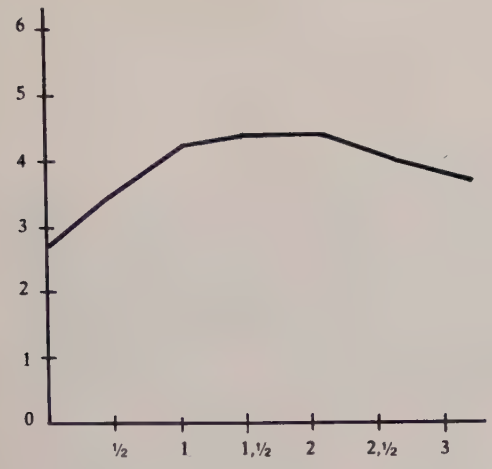
L'exploration de la glycorégulation donne les résultats suivants :

Hyperglycémie provoquée :	2,70	3,50	4,20	4,32	4,44	4,20	3,84
Insulinémie :	0	23	20	20	35	50	30
Acides gras libres :	500	600	500	500	480	460	450

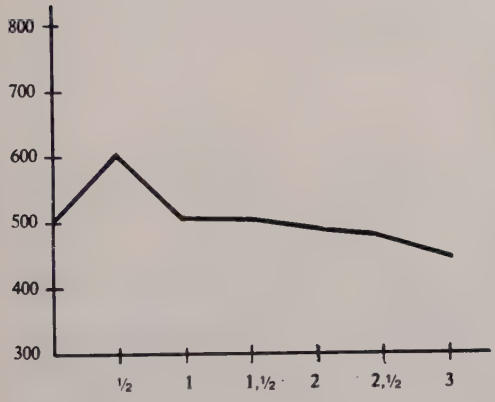
La cortisolémie est à 18 γ, avec une réponse à 42 γ sous synacthène ordinaire.

Le malade sortira du service sous régime à 2.600 calories et 34 unités d'insuline zinc mixte. Revu depuis en consultation à sept reprises, il est toujours parfaitement équilibré par la même dose d'insuline.

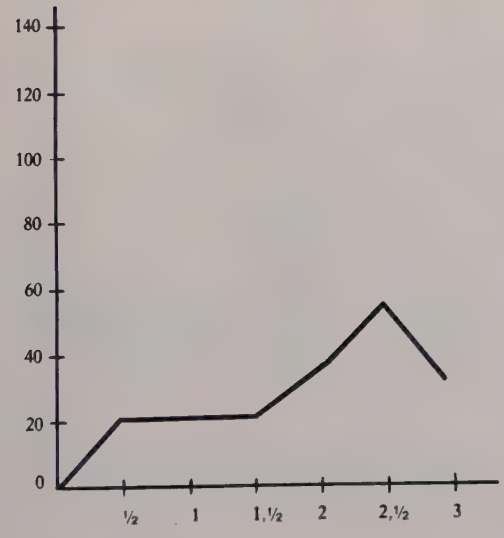
M. M...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

OBSERVATION N° 9

M. D... Louis. Ce malade ne possède aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. A la suite de séjours en Afrique Noire, une formule et une numération, faites à titre systématique, mettront en évidence une éosinophilie importante, ce qui l'amènera à consulter dans le service. A cette occasion, la mise en évidence d'une hépatomégalie importante, mesurant 15 cm sur la ligne mammelonnaire, et d'une pigmentation prédominant au niveau des zones découvertes, amènera à évoquer le diagnostic d'hémochromatose, ce qui sera confirmé sur le plan biologique :

Fer sérique : 250 γ.

Ponction biopsie du foie : surcharge sidérosique intense du parenchyme hépatique avec cirrhose annulaire.

L'exploration hépatique est normale.

L'exploration surrénalienne :
17 céto : 6,7 — 7,2
17 OH. : 5,2 — 3,2

Test de Thorn : témoin 400 éosinophiles 320 — 240 — 280 — 310

L'épreuve d'hyperglycémie (technique 50 g de glucose) donne les résultats suivants :
1,35 — 1,84 — 2,05 — 2,15 — 1,42 — 1,38 — 1,05

Nous sommes alors en février 1959, le malade est âgé de 55 ans. Il sortira du service sous pérandrone et percortène.

2me hospitalisation : février 1966, elle survient à la suite de l'apparition d'une masse intramusculaire au niveau du mollet gauche, qui se révèlera être un hématome.

Le fer sérique est à 211 γ

Le bilan hépatique est normal : cholestérol 2,45 g

L'exploration surrénalienne donne les résultats suivants :

avant A.C.T.H. : 17 céto : 4 et 3,95 mg/24 h.
17 OH. : 0,9 et 0,8 mg/24 h.

sous A.C.T.H. : 17 céto : 6,6 mg/24 h.
17 OH. : 7,05 mg/24 h.

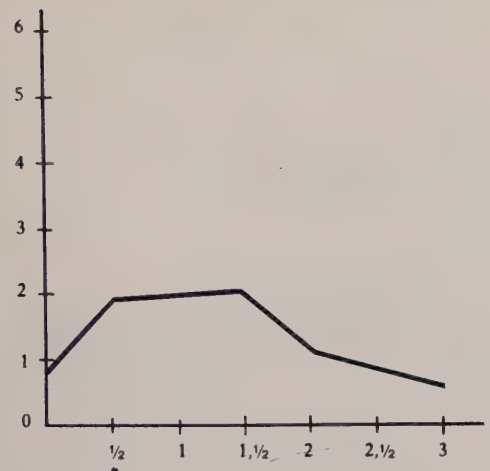
après A.C.T.H. : 17 céto : 8,5 — 5,6 mg/24 h.
17 OH. : 7,3 et traces/24 h.

Le malade sortira du service sous traitement associant saignées mensuelles et desferrioxamine tous les jours une semaine sur deux, traitement qu'il suivra scrupuleusement. Plusieurs dosages du fer sérique sont pratiqués qui donnent les résultats suivants :

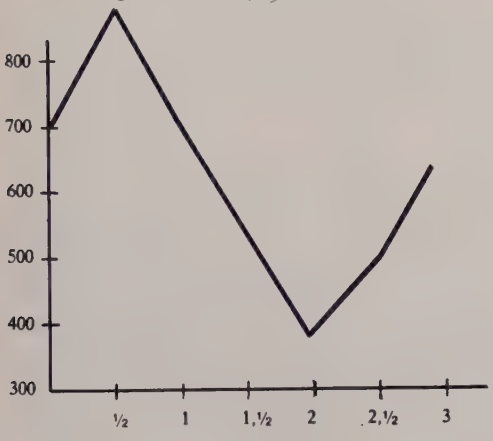
le 10-3-66 : 241 γ
le 25-5-66 : 233 γ
le 1-8-66 : 250 γ

M. D...

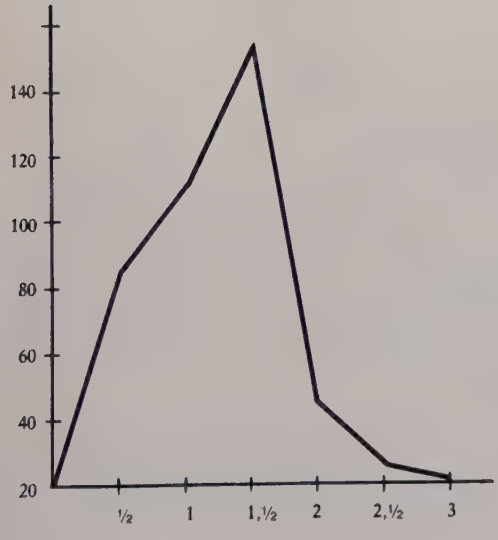
Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie



3me hospitalisation : décembre 1966, pour bilan évolutif de l'hémochromatose. Les résultats biologiques seront les suivants :

Fer sérique : 255 γ, puis 210 γ après desferrioxamine

Saturation de la sidérophiline : 95 %

Test au Desferal : positif.

Bilan surrénalien : 17 céto : 3 mg/24 h.
17 OH. : 0,7 mg/24 h.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques, l'électrocardiogramme ne montrent pas d'anomalie. L'électrophorèse montre une élévation à 30 % des γ globulines.

L'examen du fond d'œil révèle la présence bilatérale d'anévrysmes punctiformes.

Le malade sortira du service sous desferrioxamine, percortène et perandrone en injections intramusculaires.

4me hospitalisation : juin 1968, nouvelle hospitalisation pour bilan évolutif de l'hémochromatose du malade. Les résultats biologiques seront les suivants :

Fer sérique : 207 γ

Bilan surrénalien : 17 céto : 4,6 — 4,1
17 OH. : 1,7 — 2,9

Hyperglycémie provoquée (technique de Conn et Fajans sans cortisonne) : 1,01 — 1,48 — 2,54 — 2,88 — 2,88 — 2,72 — 2,02

P.B.F. : pigmentation discrète n'intéressant qu'une portion du parenchyme hépatique, pas de réaction cirrhogène associée.

Biopsie cutanée : pigmentation irrégulière et inconstante dans le derme répondant à une hémochromatose de faible intensité.

Le cholestérol est à 1,90 g.

5me hospitalisation : avril 1971, pour exploration de la glycorégulation :

Fer sérique : 90 γ

Sidérurie provoquée par la desferrioxamine devenue très faible.

Saturation de la sidérophiline : 40 %.

Exploration de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée :

	0,88	1,86	2,02	2,04	1,36	0,90	0,64
Insulinémie	15	85	110	150	45	25	18
Acides gras libres	710	875	710	335	375	500	665
Cortisol	20			18			22
Test d'Himsworth	0,85	0,80	0,74	0,56	0,72	0,86	1,26

OBSERVATION N° 10

M. D... Ce sujet ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. La découverte de l'hémochromatose sera faite en 1953 à l'âge de 46 ans, le malade ayant consulté en raison d'une asthénie importante et d'une mélanodermie. La découverte d'une volumineuse hépatomégalie avait alors permis de mettre en évidence, à la ponction biopsie du foie, une cirrhose pigmentaire avec sidérosclérose abondante.

En 1954 la sidérémie est à 380 γ

Février 1956 : le malade consultera dans le service devant l'apparition d'un syndrome polyuro-polydypsique. La première glycémie pratiquée sera alors à 2,88 g sans acétonurie. Le malade sera hospitalisé. Il sortira du service difficilement équilibré par 40 unités d'insuline zinc mixte par jour.

2me hospitalisation : février 1957. Le malade revient dans le service pour un déséquilibre modéré, non acidosique, de son diabète. Les explorations biologiques donnent les résultats suivants :

Fer sérique : 237 γ

Exploration hépatique :

Cholestérol total : 1,60 g

Mac Lagan : 1,7 U. McL

Hanger : ++

Gros : 1,6 cc

Bilan surrénalien :

17 céto : 5,6 mg/24 h.

17 OH. : 24,9 mg/24 h.

Test de Thorn : témoin 180 éosinophiles — 125 — 120 — 145 — 110.

Le diabète sera alors équilibré par l'association de 45 unités d'insuline zinc mixte et d'un régime à 2.200 calories par jour.

Mars 1959 : découverte d'une tuberculose pulmonaire, traitée par le repos et l'association de streptomycine, isoniazide et P.A.S. pendant 21 mois, avec un bon résultat.

3me hospitalisation : novembre 1962, liée à un déséquilibre modéré, non acidosique, du diabète, avec glycémies supérieures à 3 g. L'hépatomégalie mesure 17,5 cm sur la ligne mammelonnaire, elle est spontanément douloureuse. Les explorations biologiques donnent les résultats suivants :

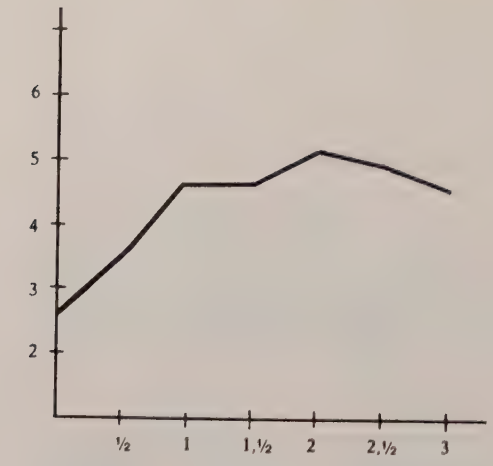
Fer sérique : 216 γ

Biopsie gastrique : sidérose abondante

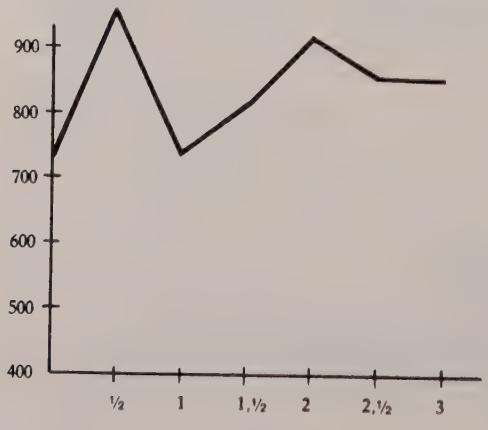
Bilan hépatique :

Mac Lagan : 1 U. McL

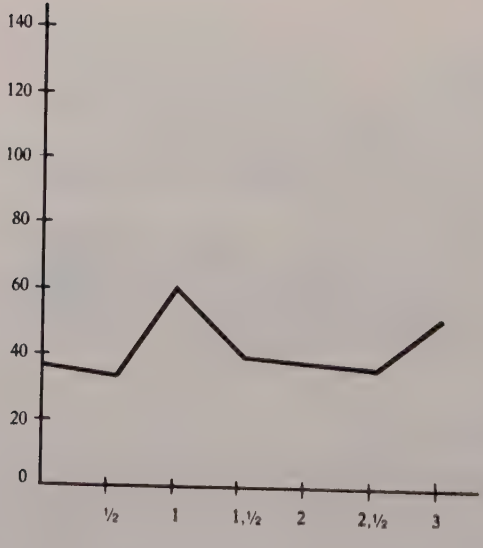
M. D...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

Hanger : +++

B.S.P. : rétention inférieure à 5 % au bout de 45 minutes

Bilirubinémie, transaminases et phosphatases alcalines sont normales.

Bilan surrénalien : 17 céto : 5,3 mg/24 h.
17 OH. : 5,3 mg/24 h.

Le malade sortira du service équilibré par l'association d'un régime à 2.800 calories et de 58 unités d'insuline zinc mixte par jour.

4me hospitalisation : sera décidée pour faire le point de son hémochromatose et pour pratiquer une exploration de la glycorégulation.

Fer sérique : 162 γ

Saturation de la sidérophiline : 80 %

Bilan hépatique : inchangé

Bilan surrénalien : cortisolémie 36 γ

Exploration de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée :

	2,62 —	3,56 —	4,58 —	4,64 —	5,00 —	4,84 —	4,60
Insulinémie	: 39 —	35 —	60 —	42 —	38 —	37 —	47
Acides gras libres	: 740 —	965 —	750 —	820 —	925 —	850 —	850
Cortisolémie	: 36			25			24

Le malade sortira du service équilibré par l'association d'un régime à 2.600 calories et de 34 unités d'insuline zinc mixte quotidiennes.

OBSERVATION N° 11

M. E... Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Dans ses antécédents on note plusieurs épisodes dysentériques, tandis qu'il était dans la marine marchande. Le diagnostic d'amibiase a été porté à plusieurs reprises, mais jamais la preuve parasitologique n'a pu être apportée. Hospitalisé dans un service de chirurgie à la suite d'un syndrome douloureux abdominal intense à caractère subocclusif, une laparotomie sera pratiquée qui ne donnera pas de résultat permettant une explication satisfaisante. Une hépatomégalie est alors notée, et le diagnostic d'amibiase hépatique évoqué. Le malade recevra un traitement d'épreuve à l'émétine. C'est à cette époque, en juin 1960, que pour la première fois, le malade étant âgé de 36 ans, le diagnosic d'hémochromatose sera évoqué devant la mélanodermie présentée par le malade. On relève alors, sur le plan biologique :

Fer sérique : 182 puis 312 γ

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,90 g

Hanger : —

Mac Lagan : 2 U. McL

Gros : 1,8 cc

Taux de prothrombine 43 %.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée était déjà pathologique et les glycémies à jeun supérieures à 1,50 g. Nous n'avons pas de renseignements sur le traitement entrepris pour le diabète à cette époque.

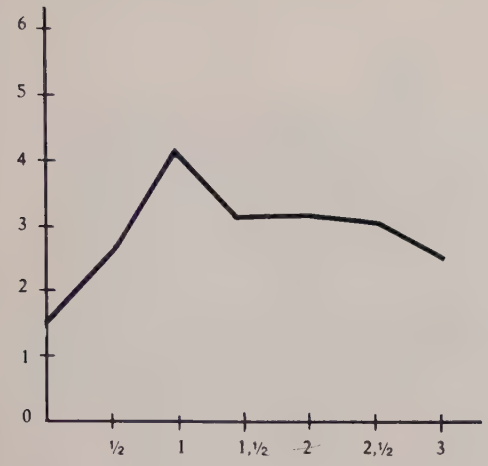
Bilan surrénalien : 17 céto : 3,9 mg/24 h.

17 OH. : 5,6 mg/24 h.

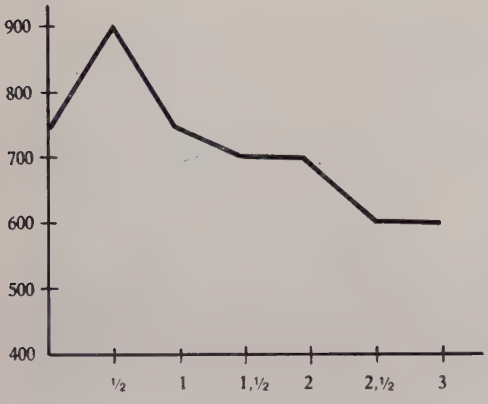
Pendant l'intervention chirurgicale qui avait été décidée au terme de l'hospitalisation précédente, et qui aura lieu quelque temps plus tard, avec le diagnostic d'abcès amibien du foie, on note la présence à nouveau d'une volumineuse hépatomégalie sans masse intra-hépatique. Six ponctions sont demeurées blanches. Par contre la preuve histologique de l'hémochromatose sera apportée par une biopsie hépatique qui montre la présence d'une cirrhose pigmentaire évoluée sans signe inflammatoire. Le malade sortira de l'hôpital équilibré par 50 unités d'insuline zinc mixte.

De 1960 à 1968 : le malade qui suit son régime de façon fantaisiste sera hospitalisé à plusieurs reprises hors de notre service, pour des déséquilibres non acidosiques du diabète. En 1965 il est équilibré par l'association de 45 unités d'insuline zinc mixte, de 3 comprimés quotidiens de glybutamide. En 1968 à la suite d'un coma hypoglycémique la dose sera réduite à 44 unités, et un traitement par le desferal instauré.

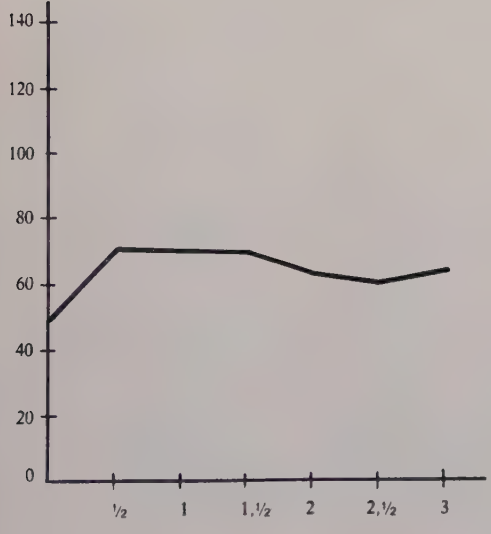
M. E...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

Janvier 1971 : le malade présente des douleurs névralgiques dentaires ; hospitalisé dans le service de stomatologie, il nous sera adressé pour la première fois, pour rééquilibration de son diabète, avant que puissent être effectuées les avulsions dentaires nécessaires. Nous pratiquerons alors une étude biologique qui nous donnera les résultats suivants :

Fer sérique : 183 γ

Saturation de la sidérophiline : 58 %

Test au Desferal : positif

Bilan hépatique :

Mac Lagan : 1,2 U. McL

Gros : 1,6 cc

B.S.P. : rétention à 45 minutes 5 %.

Exploration surrénale : cortisolémie 18 γ

Exploration de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée :

	1,62 —	2,67 —	4,08 —	3,10 —	3,18 —	3,14 —	2,74
Insulinémie :	50 —	70 —	70 —	70 —	65 —	60 —	65
Acides gras libres :	750 —	900 —	750 —	700 —	710 —	600 —	600
Cortisolémie :	18			12			36

Le malade sortira du service équilibré de façon stable par un régime à 2.600 calories et 48 unités d'insuline zinc mixte par jour. Durant son hospitalisation il présentera des manifestations douloureuses au niveau de son hypochondre droit qui nous donnera l'occasion de découvrir l'existence d'une lithiase biliaire radiovisible spontanément.

OBSERVATION N° 12

M. S... Joseph. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Il a été atteint en 1950 d'un mal de Pott. Ces antécédents tuberculeux, joints à l'apparition d'une asthénie, d'un amaigrissement et à une mélanodermie, feront évoquer le diagnostic de maladie d'Addison à son médecin qui nous l'enverra (nous sommes en 1966). Nos dosages des hormones surrénales donnent alors :

17 céto : 3,8 mg/24 h.

17 OH. : 5 mg/24 h.

Le malade est mis sous anabolisants, avec de bons résultats sur le plan de son état général. On assiste en particulier à une remontée tensionnelle de 10 à 12 pour la maximale.

En février 1967 : devant la réapparition d'asthénie et d'amaigrissement, un nouveau dosage des 17 céto et 17 OH est effectué qui donne les résultats suivants :

17 céto : 5 et 7 mg/24 h.

17 HO. : 5,8 et 6 mg/24 h.

le fer sérique est à 225 γ ce qui nous fait évoquer le diagnostic d'hémochromatose. Celui-ci sera confirmé par une ponction biopsie du foie qui met en évidence une cirrhose nodulaire avec surcharge sidérosique. Un test de Thorn est positif. Un nouveau dosage du fer sérique donne 200 γ avec une saturation de la sidérophiline à 100 %. Le malade sera mis sous desferrioxamine et saignées. Le test au Desferal est positif. Les contrôles de la sidérémie effectués depuis donneront les résultats suivants :

26- 4-1968 : 237 γ

25- 7-1968 : 195 γ

11-12-1968 : 195 γ

17- 6-1969 : 100 γ, sidérophiline saturée

17-12-1969 : 200 γ, sidérophiline saturée

12- 3-1970 : 162 γ, sidérophiline saturée à 82 %

1 - 6-1970 : 151 γ, sidérophiline saturée à 28 %

Le traitement par la desferrioxamine est alors arrêté. Il sera repris devant la remontée de la saturation de la sidérophiline :

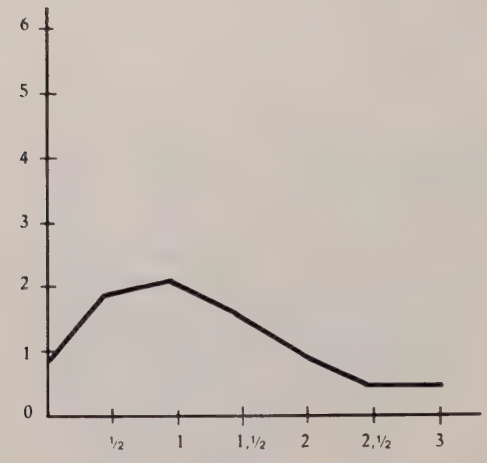
11- 9-1970 : 177 γ, sidérophiline saturée à 57 %

29- 9-1970 : 166 γ, sidérophiline saturée à 64 %

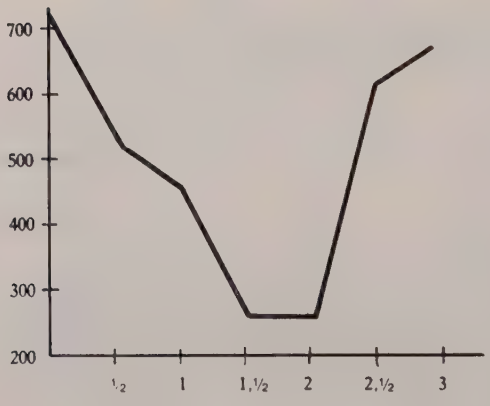
21-12-1970 : 195 γ, sidérophiline saturée à 75 %

8-10-1971 : 186 γ, sidérophiline saturée à 67 %

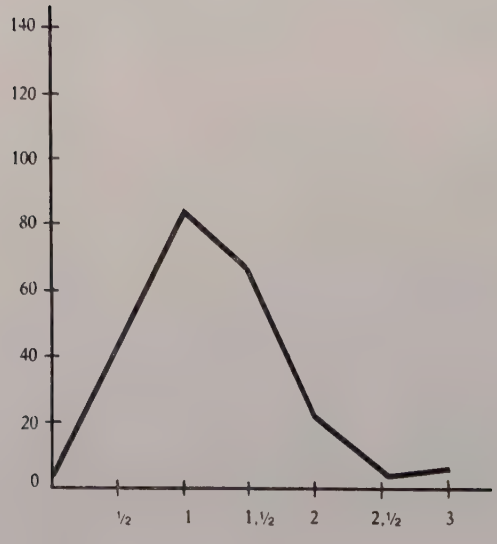
M. S...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

L'exploration de la glycorégulation effectuée le 21-12-1971 donne les résultats suivants :

Hyperglycémie provoquée :

	0,82 —	1,84 —	2,08 —	1,50 —	0,92 —	0,58 —	0,58
Insulinémie	: 6 —	45 —	85 —	62 —	21 —	5 —	7
Acides gras libres	: 718 —	535 —	465 —	265 —	265 —	635 —	670
Cortisolémie	: 18			12			36

OBSERVATION N° 13

M. B... Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Il est venu pour la première fois consulter en raison d'une asthénie globale durant depuis 3 à 4 ans, et accompagnée d'un amaigrissement de 9 kg, le malade mesure alors 1,83 m et pèse 79 kg. L'examen nous montrera l'existence d'une mélanodermie ardoisée, associée à une pigmentation faite de petites taches brunâtres. Nous noterons, en plus, l'existence d'une très volumineuse hépatomégalie dure lisse, non douloureuse, mesurant 21 cm sur la ligne mammelonnaire.

Le fer sérique est alors à 183 γ

La saturation de la sidérophiline est à 78 %.

Le test à la desferrioxamine est positif.

Les 17 céto sont à 3,2 mg/24 h.

Les 17 hydroxy sont à 4,2 mg/24 h.

Un traitement par la desferrioxamine est alors entrepris.

Le 13-1-1971 : le malade, alors âgé de 37 ans, sera exploré sur le plan de sa glycorégulation, avec les résultats suivants :

Hyperglycémie provoquée :

	0,88	1,36	1,39	1,48	1,14	1,08	1,04
Insulinémie :	23	95	80	70	45	33	27
Acides gras libres :	460	690	270	310	385	460	500

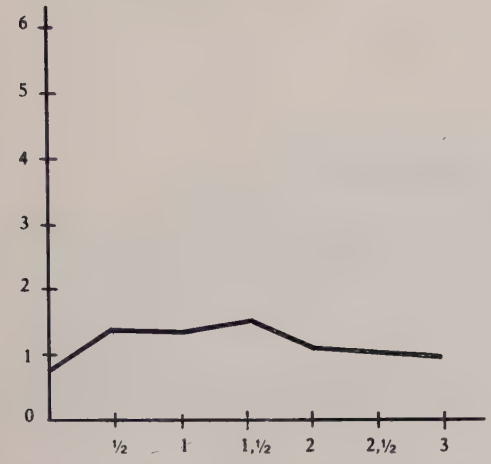
Cortisolémie : 25 γ

Le 17-3-71 : l'hépatomégalie ne mesure plus que 19 cm.

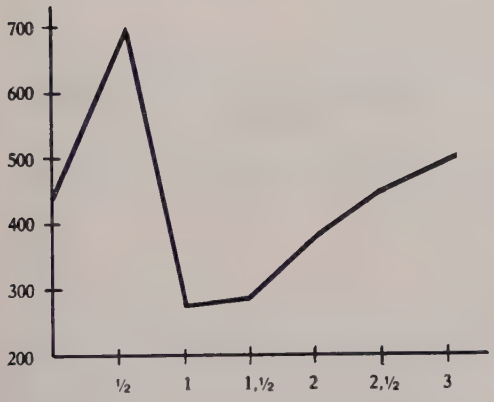
Le 18-3-71 : le malade est subjectivement bien, l'hépatomégalie ne mesure plus que 17 cm, le fer sérique est à 139 γ, la saturation de la sidérophiline est de 64 %.

Le 29-9-71 : l'hépatomégalie est toujours de 17 cm, mais elle n'est plus dure.

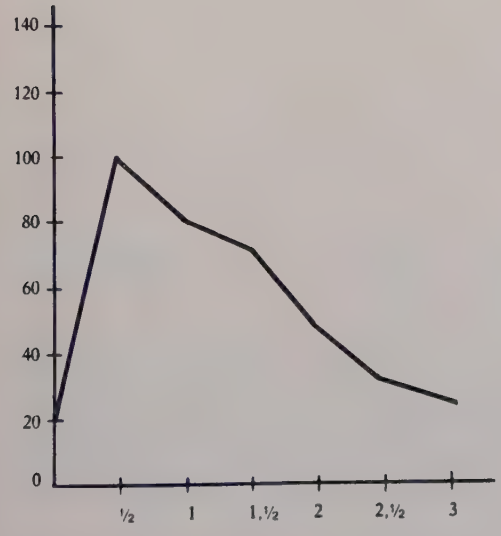
M. B...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

OBSERVATION N° 14

Ce malade, M. R... Marcel, ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Son diabète sera découvert à la suite d'une consultation liée à une perte pondérale rapide et importante : 14 kg. La glycémie était alors à 4 g sans acétonurie.

1re hospitalisation : elle confirmera l'existence d'un diabète non acidosique et permettra de mettre en évidence une hépatomégalie peu volumineuse : 12 cm sur la ligne mammelonnaire, mais très dure, Elle permettra d'évoquer immédiatement le diagnostic d'hémochromatose qui sera confirmé sur le plan biologique :

Fer sérique : 180 et 224 γ

Saturation de la sidérophiline : 63 %

P.B.F. : cirrhose pigmentaire annulaire très évoluée avec morcellement parenchymateux. Sidérose intense du parenchyme, des néocanalicules et des cellules de Küppfer. Pas de stéatose associée.

Biopsie gastrique : muqueuse fundique présentant une sidérose grandulaire assez abondante.

Test au Desferal : positif

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 2,10 g

Mac Lagan : 3 U. McL

Hanger : +

Gros : 2,2 cc

Bilirubinémie, transaminases, phosphatases alcalines sont normales

Taux de prothrombine : 60 %.

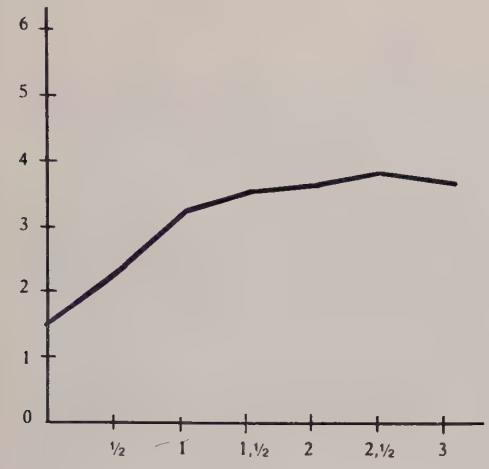
Bilan surrénalien : test de Thorn :

Avant A.C.T.H. : 17 céto : 6,5 et 4,5 mg/24 h.
17 OH. : 4 et 2,5 mg/24 h.

Après A.C.T.H. : 17 céto : 14,4 et 14,4 mg/24 h.
17 OH. : 10,8 et 17,1 mg/24 h.

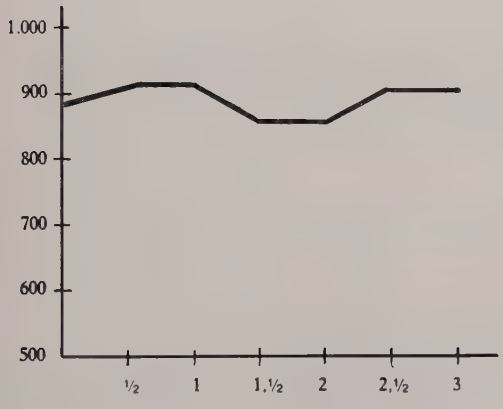
Le malade sortira du service équilibré par l'association d'un régime à 2.800 calories et 46 unités d'insuline zinc mixte. Un traitement par saignées et desferrioxamine est entrepris.

2me hospitalisation : un mois plus tard (avril 1968), elle est motivée par un accident hypoglycémique (glycémie à 0,40) dû à un retard alimentaire. Le coma brutal a entraîné une plaie de l'arcade sourcilière et une luxation sterno-claviculaire. Le fer sérique n'est plus qu'à 157 γ. Le malade sortira du service équilibré par le même régime et 52 unités d'insuline zinc mixte.

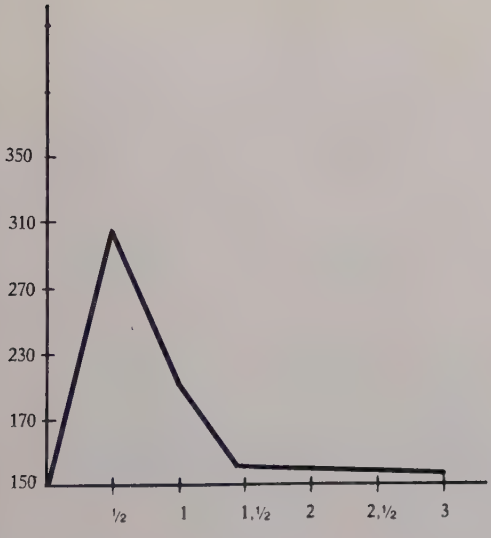


M. R...

Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

3me hospitalisation : juin 1969. Liée à un nouvel accident hypoglycémique qui motive son entrée en urgence. Le fer sérique est à 127 γ. Durant son séjour un examen du fond d'œil permet de mettre en évidence la présence bilatérale de microanévrysmes. Le malade sort avec 56 unités d'insuline zinc mixte par jour.

4me hospitalisation : elle aura pour but de faire le point sur l'hémochromatose et sur la glycorégulation de ce malade. Le foie est de volume normal, le fer sérique à 174 γ.

L'exploration de la glycorégulation donne les résultats suivants : Hyperglycémie provoquée :

	1,56	2,30	3,28	3,54	3,60	3,70	3,55
Insulinémie	130	300	210	170	165	150	160
Acides gras libres	885	900	890	850	850	900	900
Cortisolémie	21			21			16

Test d'Himsworth :

1,60 — 1,70 — 1,75 — 1,82 — 1,80 — 1,90 — 1,70 résistant

Le malade sortira du service équilibré par l'association d'un régime à 2.000 calories et 37 unités d'insuline zinc mixte, ce qui permet d'obtenir un équilibre très stable.

OBSERVATION N° 15

M. M... Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. Son diabète sera découvert en 1964 à la suite d'un épisode polyuro-polydypsique. Traité d'abord par l'insuline il sera ensuite mis sous médications orales. C'est à l'occasion d'une période de déséquilibre non acidosique de son diabète que nous serons amenés à le voir pour la première fois.

1re hospitalisation : le malade, alors âgé de 42 ans, verra confirmé le diagnostic de diabète. La présence d'une pigmentation prédominant au niveau des mains et du visage et de teinte ardoisée, d'une hépatomégalie, lisse, non douloureuse, évoquera le diagnostic d'hémochromatose qui sera confirmée sur le plan biologique. On notera en effet :

Fer sérique : 240 γ, avec saturation de la sidérophiline à 85 %

P.B.F. : cirrhose pigmentaire, importante surcharge sidérosique des cellules de Küppfer et des hépatocytes

Biopsie gastrique : importante surcharge sidérosique

Test au Desferal : positif

Bilan hépatique :

Cholestérol : 1,85 g

Mac Lagan : 1 U. McL

Hanger : ++

Gros : 1,8 cc

B.S.P. : rétention à 45 minutes inférieure à 5 %

Bilirubine, transaminases et phosphatases alcalines normales.

Bilan surrénalien : 17 céto : 5,6 mg/24 h.

17 OH. : 4,2 mg/24 h.

Test d'Himsworth : 2,15 — 2,18 — 2,20 — 2,26 — 2,32 — 2,35 — 2,29

Le malade sortira de notre service sous régime à 2.600 calories et insuline zinc mixte, 40 unités par jour. L'équilibre ainsi obtenu est moyen. La desferrioxamine a été également prescrite à raison de 2 ampoules tous les jours une semaine sur deux. Le malade sera suivi à plusieurs reprises en consultation, les doses d'insuline se situeront entre 45 et 38 unités.

2me hospitalisation : octobre 1968. Elle sera décidée pour contrôle de l'évolution de l'hémochromatose. Elle donnera les résultats suivants :

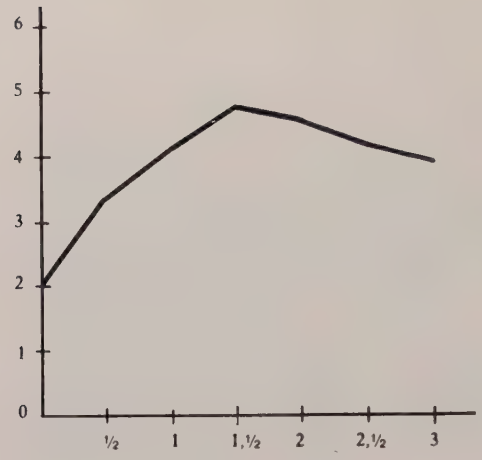
Fer sérique : 180 γ

Saturation de la sidérophiline : 65 %

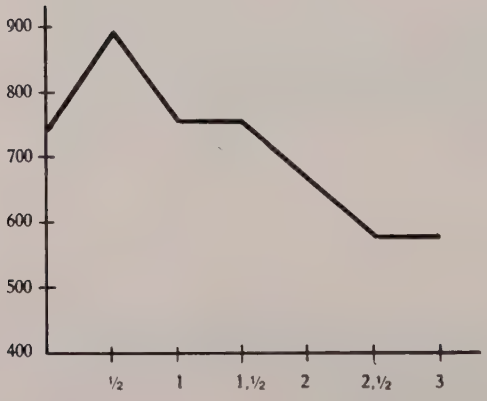
Bilan hépatique : inchangé sur le plan biologique, mais diminution de 18 à 15 cm de l'hépatomégalie.

Cholestérol : 2,50 g

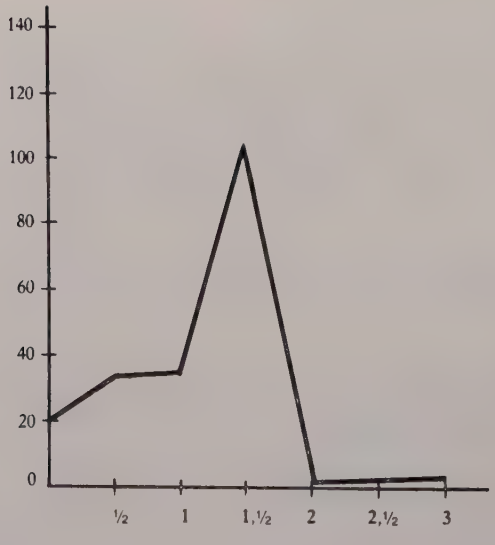
M. M...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

Bilan surrénalien : cortisolémie : 32 γ

Exploration de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée :

	2,15	3,33	4,06	4,72	4,54	4,26	3,84
Insulinémie :	33	34	35	105	1	4	8
Acides gras libres :	750	890	750	750	465	570	570
Test d'Himsworth :	1,79	1,37	1,29	1,61	1,56	1,55	1,50
Cortisolémie :	32	24	24	24	21	18	16

Le malade sortira du service sous même régime et 38 unités d'insuline zinc mixte quotidiennement.

OBSERVATION N° 16

M. C... René. Ce malade ne présente aucun antécédent de diabète ou d'hémochromatose familiale. En bonne santé jusqu'à l'âge de 39 ans, il sera adressé dans le service pour l'apparition d'un syndrome œdémato-ascitique.

A l'entrée : le malade présente un syndrome ascitique important associé à des œdèmes des membres inférieurs et à de petits épanchements pleuraux qui réagiront rapidement à la restriction sodée et aux diurétiques. Il existe une hépatomégalie importante avec signe du glaçon. L'association à ce tableau d'une mélanodermie prédominant au niveau des parties découvertes et d'un diabète inconnu jusque là nous feront évoquer le diagnostic d'hémochromatose. Ce diagnostic sera confirmé sur le plan biologique. On notera en effet :

Fer sérique : 192 et 169 γ

P.B.F. : présence d'une cirrhose annulaire avec infiltration pigmentaire dans les zones de fibroses et dans le parenchyme sain.

Biopsie gastrique : présence d'une muqueuse atrophique, infiltration ferrique importante au niveau des cellules glandulaires.

Biopsie rectale : absence de surcharge ferrique.

Bilan hépatique :

Cholestérol total : 1,50 g
Mac Lagan : 4 U. McL
Hanger : ++++
Gros : 1,1 cc
Protides totaux : 51 g/l, albumines 40 %
B.S.P. : rétention à 20 % au bout de 45 minutes
Bilirubine, transaminases et phosphatases alcalines normales.

Test au Desferal : positif

Bilan surrénalien : cortisolémie 28 γ

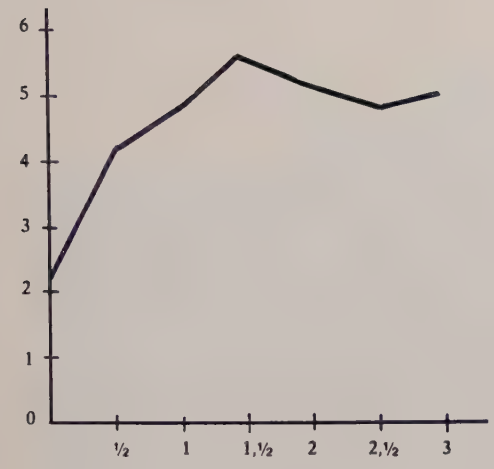
Exploration de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée :

	2,50	4.20	4,80	5,60	5,20	4,80	5,00
Insulinémie	4	12	10	15	15	4	10
Acides gras libres	690	715	715	780	650	620	540
Cortisolémie	28	32	30	26	23	23	19
Test d'Himsworth	2,38	2,39	2,48	2,49	2,64	2,50	2,76

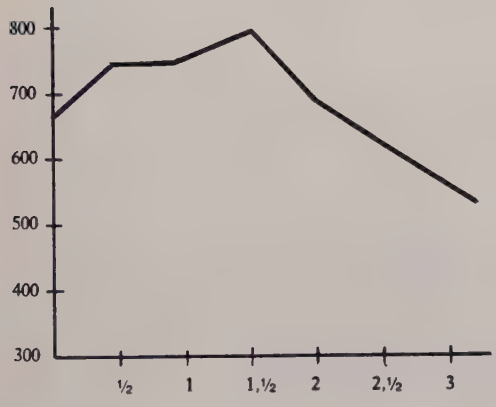
L'importance de l'altération hépatique sur le plan fonctionnel, et l'aspect laparoscopique montrant une cirrhose à nodules de volume moyen avec important état scléreux, joints à l'éthylisme avoué par le malade, nous inclinent à penser qu'il s'agit là d'une cirrhose d'étiologie mixte.

Le diabète sera très facilement contrôlé par l'association d'un régime à 2.400 calories, désodé, et par l'action conjuguée de sulfonamides et de biguanides.

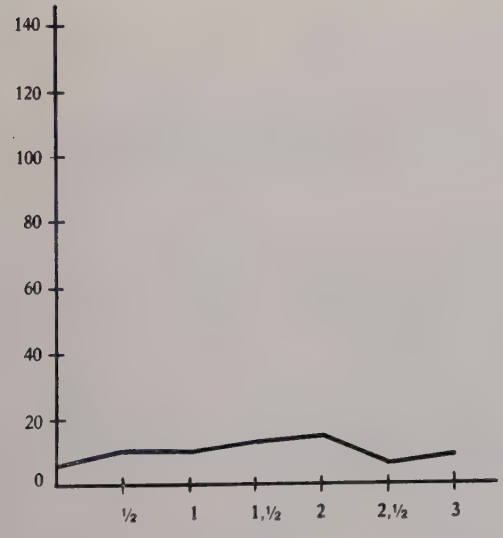


M. C...

Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

OBSERVATION N° 17

M. L... Ce malade présente des antécédents héréditaires de diabète. En effet, son père et sa mère sont diabétiques, son grand-père maternel est également diabétique. Sa mère et ses cinq sœurs présentent également une mélanodermie. Sa maladie a été découverte à l'âge de 16 ans, sous la forme d'une hépatomégalie isolée lors d'une visite scolaire systématique. Personne n'a eu l'idée de rechercher la cause de celle-ci, car le malade était en parfaite santé.

Le diabète sera découvert en 1960, à la suite d'un amaigrissement. Le malade est âgé de 40 ans. Il sera traité par un régime et des médications orales, traitement qui sera suivi de façon très irrégulière. L'amaigrissement se poursuivant et atteignant 17 kg en 2 mois, le malade sera mis en décembre 1961 sous 40 unités d'insuline zinc mixte au début, dose qui sera rapidement augmentée jusqu'à 65 unités, mais le régime ne sera toujours pas suivi.

1re hospitalisation : elle sera décidée devant l'apparition d'un état stuporeux avec anorexie, glycémies supérieures à 3 g et acétonurie massive. Cet état de précoma diabétique sera expliqué par la non-observation des mesures diététiques et par des injections d'insuline presque intra-dermiques. L'examen à l'entrée permettra de faire les constatations suivantes :

Aspect hypotrophique : 1,54 m et 50 kg

Hépatomégalie considérable dépassant l'ombilic, mesurant 19 cm sur la ligne mammelonnaire.

Pigmentation atypique, prédominant au niveau du visage et des avant-bras où elle est de couleur brunâtre et au niveau des ongles où elle est de couleur grisâtre.

Sur le plan biologique on notera :

Fer sérique : 260 γ

P.B.F. : cirrhose pigmentaire typique, lésions annulaires de sidéro-sclérose avec intense surcharge ferrique du parenchyme et du réseau Küppferrien. Stéatose peu abondante.

Biopsie gastrique : muqueuse fundique sans anomalie architecturale, sidérose abondante des cellules glandulaires profondes.

Bilan hépatique :

Mac Lagan : 6,8 U. McL

Hanger : +++

B.S.P. : rétention inférieure à 5 % au bout de 45 minutes, électrophorèse des protides normale

Cholestérol : 1,80 g

Bilan surrénalien :

Avant A.C.T.H. : 17 céto : 5,9 mg/24 h.
17 OH. : 2,9 mg/24 h.

Après A.C.T.H. : 17 céto : 7,1 mg/24 h.
17 OH. : 6,6 mg/24 h.

Test d'Himsworth : 2,50 — 2,55 — 2,55 — 2,45 — 2,95 — 2,30 — 2,90

Le malade sortira du service traité par deux injections quotidiennes d'insuline zinc amorphe : 60 unités le matin, 40 unités le soir, un régime à 2.200 calories, des saignées à faire toutes les trois semaines, une injection par semaine de stérandryl retard. Saignées et injections de stérandryl ne seront pas effectuées.

1962 : ce n'est pas moins de cinq hospitalisations qui seront nécessaires durant cette année, en grande partie du fait de la grande fantaisie du malade dans la surveillance de son régime.

En juin : le malade rentrera en déséquilibre non acidosique. Le fer sérique est à 330 γ et l'hospitalisation sera utilisée pour mettre le malade sous desferrioxamine, ce qui réduira les sidérémies aux chiffres suivants : 297, 246, 228 γ.

Bilan hépatique :

Mac Lagan : 2,7 U. McL

Hanger : —

B.S.P. : 5 %

Taux de prothrombine : 55 %.

Bilan surrénalien : 17 céto : 5,6 mg/24 h.
17 OH. : 3,4 mg/24 h.

Le malade sort du service sous insuline zinc amorphe : 55 unités le matin, 40 unités le soir.

En juillet : une hypoglycémie décide de son entrée, le malade ressortira sous 40 et 30 unités d'insuline zinc amorphe. Un test de Thorn effectué donne les résultats suivants :

avant A.C.T.H. : 17 céto : 4,7 mg/24 h.
17 OH. : 3,2 mg/24 h.

En août : nouvel accident hypoglycémique, le malade sortira sous insuline zinc amorphe : 35 unités le matin, 25 unités le soir.

En octobre : nouvel accident hypoglycémique, le malade sort sous insuline zinc mixte : 50 unités quotidiennes.

En novembre : nouvel accident hypoglycémique, le malade sort sous insuline zinc amorphe : 32 unités le matin, 20 unités le soir. Le dosage des stéroïdes urinaires donne les résultats suivants :

17 céto : 1,8 et 1,9 mg/24 h.

17 OH. : 1,6 et 1,3 mg/24 h.

6me hospitalisation : janvier 1963, pour un nouvel accident hypoglycémique. Les examens biologiques donnent alors les résultats suivants :

Fer sérique : 256 γ

Bilan hépatique :

Mac Lagan : 4,0 U. McL

Hanger : +++

Bilan surrénalien : 17 céto : 2,9 et 4,8 mg/24 h.

17 OH. : 1,0 et 2,4 mg/24 h.

Le malade poursuit son traitement par la desferrioxamine. Il sortira du service sous insuline zinc amorphe : 28 unités le matin et 22 unités le soir.

7me hospitalisation : 1965. Pour bilan évolutif de son hémochromatose. On note alors :

Sur le plan clinique : une pigmentation cutanée presque normale, les mains sont à peine pigmentées, l'hépatomégalie persiste mais réduite à 14 cm sur la ligne mammelonnaire.

Fer sérique : 269 γ

Biopsie gastrique : infiltrat inflammatoire très discret de la région des cryptes et des collets et desquamation intracryptique. Sidérose glandulaire abondante, probablement plus étendue que dans le prélèvement précédent, surtout marquée dans la région profonde des culs-de-sac.

Dans les cellules bordantes, les pigments se disposent en couronne à la périphérie des cytoplasmes.

P.B.F. : cirrhose pigmentaire, la charge sidérosique des hépatocytes reste abondante, mais paraît cependant en diminution notable par rapport au prélèvement précédent. Une stéatose de moyenne abondance est associée à la sidérose dans la plupart des nodules. La charge basophile des cytoplasmes est faible.

Les grains pigmentaires conservent toujours dans les cytoplasmes une topographie asymétrique, le pôle biliaire étant électivement infiltré.

Bilan hépatique :

Mac Lagan : 1 U. McL

Hanger : ++

Gros : 2 cc

B.S.P. : rétention à 45 minutes : 15 %.

Bilan surrénalien :

Test de Thorn éosinophiles : 170 — 140 — 136 — 175 — 160

Avant A.C.T.H. : 17 céto : 3,8 mg/24 h.

17 OH. : 1,7 mg/24 h.

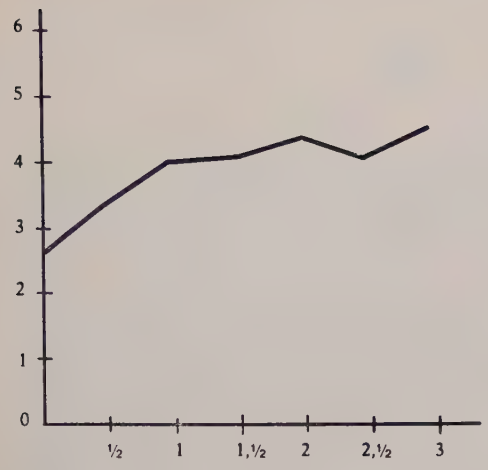
Sous A.C.T.H. : 17 céto : 4,6 mg/24 h.

17 OH. : 1,7 mg/24 h.

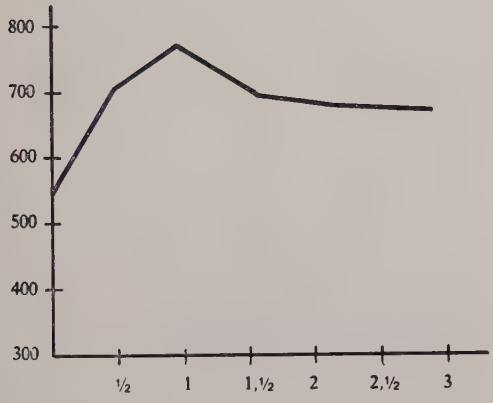
Après A.C.T.H. : 17 céto : 6,1 — 7,8 mg/24 h.

17 OH. : 1,5 — 1,5 mg/24 h.

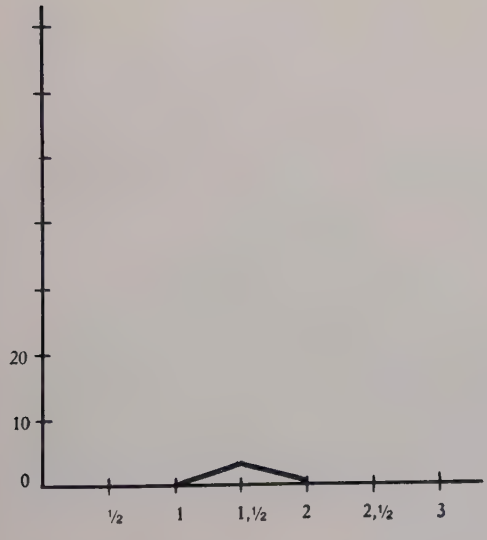
M. L...



Courbe d'hyperglycémie provoquée



Courbe des acides gras libres



Courbe de l'insulinémie

Le malade sortira du service sous insuline zinc amorphe 27 unités le matin et 14 unités le soir.

8me hospitalisation : 1967. Elle fait suite à un accident hypoglycémique qui a entraîné un accident de voiture et diverses fractures dont une fracture du fémur droit. Nous ferons alors une étude de la glycorégulation :

Hyperglycémie provoquée : 2,64 — 3,30 — 3,94 — 4,00 — 4,34 — 4,40

Insulinémie : pratiquement nulle

Acides gras libres : 545 — 705 — 770 — 705 — 680 — 680

Test d'Himsworth : 3,36 — 3,42 — 3,66 — 3,72 — 3,34 — 3,76

Fer sérique : 130 γ

9me hospitalisation : 1968, suite à un déséquilibre modéré, non acidosique, du diabète, avec glycémies supérieures à 3 g. Le fer sérique est à 204 γ. Ce malade sortira du service sous 49 unités le matin et 45 unités le soir d'insuline rapitard.

En 1971 nous avons appris le décès de ce malade, des suites d'un nouvel accident de la circulation.

LES CARACTÈRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

A. — Le Diabète :

a) *Les antécédents diabétiques familiaux :* Nous n'avons retrouvé d'antécédent diabétique familial que chez un seul de nos malades (observation 17). Ce malade est bien particulier du fait de l'existence d'un diabète chez son père et chez sa mère, de la précocité de l'apparition de l'hépatomégalie et du caractère familial de la pigmentation (touchant sa mère et ses sœurs).

b) *L'âge de découverte du diabète :* Les âges extrêmes de découverte du diabète se situent à 30 et 54 ans. Si on établit la fréquence d'apparition diabétique on arrive à la répartition suivante en fonction de l'âge :

30 à 35 ans : 2 cas
36 à 40 ans : 3 cas
41 à 45 ans : 5 cas
46 à 50 ans : 3 cas
51 à 55 ans : 3 cas
56 à 60 ans : 0 cas

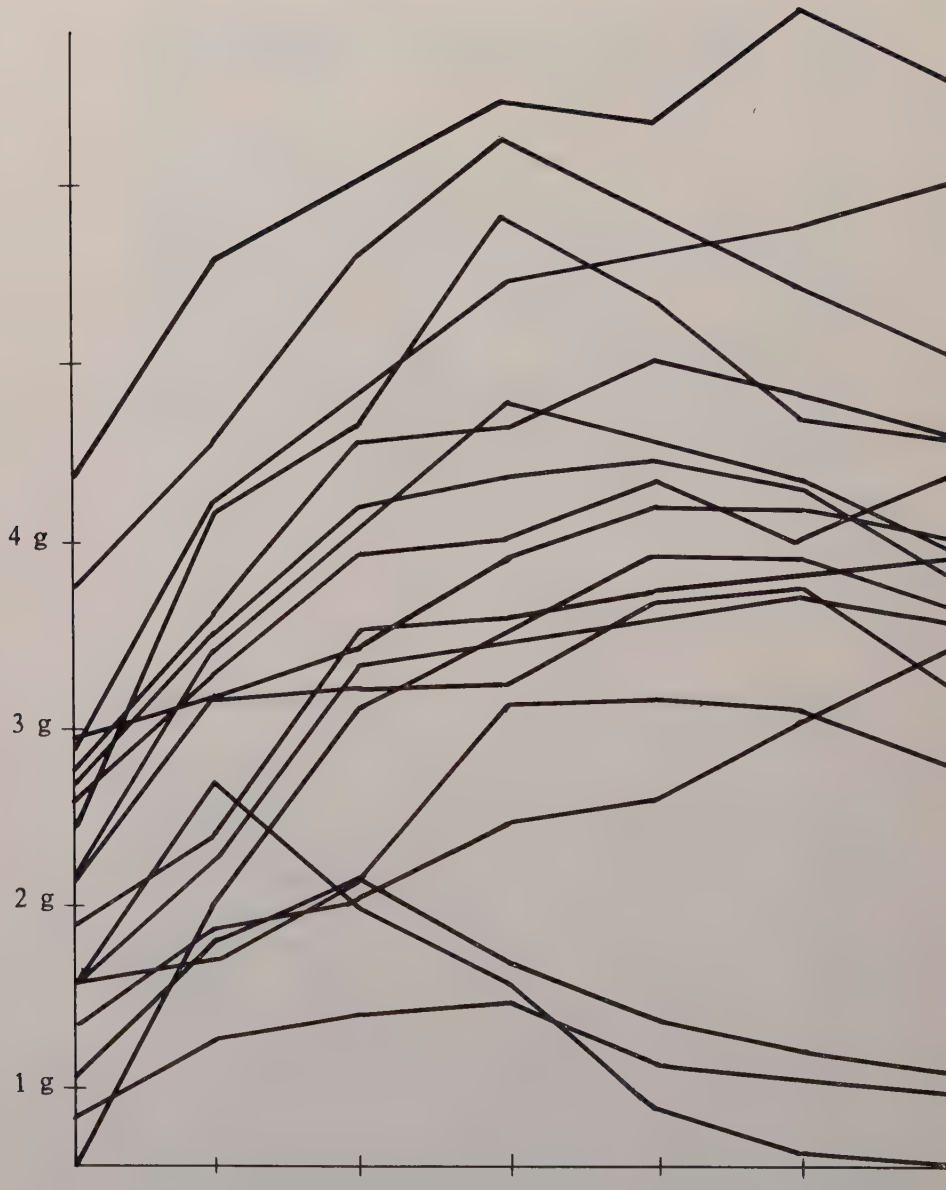
Cette répartition est homogène, présentant un maximum de fréquence d'apparition entre 41 et 45 ans.

c) *Les caractères du diabète :* Parmi nos malades diabétiques, deux présentent un diabète chimique. Le premier (observation 12) découvert lors de notre étude, le second présente une anomalie de la courbe d'hyperglycémie provoquée connue depuis 12 ans et ayant peu évolué.

Chez les 14 malades qui présentent un diabète franc, nous n'avons observé qu'un seul cas de manifestation acidocétosique (observation 17). Les manifestations hypoglycémiques ont été plus fréquentes, elles se sont traduites :

— par un épisode délirant (observation 6),
— par des accidents comateux (obs. 8, 14, 17),
— par des accidents de voiture (observation 17).

Ces épisodes hypoglycémiques ne nous paraissent toutefois en rapport avec la nature instable du diabète que dans l'observation 6. Dans les autres cas ils étaient à rapporter à des retards alimentaires ou à quelques fantaisies dans le traitement fait à domicile.



Epreuves d'hyperglycémie provoquée de nos malades

d) *Les complications propres au diabète :* Contrairement à l'opinion classique, les manifestations de la microangiopathie ne nous paraissent nullement exceptionnelles. Nous les observons à trois reprises (observations 1, 9, 14) sous la forme de microanévrysmes rétiniens. Dans les deux premiers cas ils sont apparus au terme d'une longue évolution du diabète. Dans le dernier cas ils apparaissent au bout d'une année chez un malade scrupuleux dans son traitement.

Nous n'avons pas observé de neuropathie diabétique.

Les complications athéroscléreuses n'ont, de même, jamais été observées. Les taux de cholestérolémie que nous avons pu observer sont tous normaux et situés entre 1,32 g et 2,45 g. Le taux moyen de la cholestérolémie pour l'ensemble de nos malades (14 observations) est de 1,72.

e) *L'équilibre du diabète :* Les malades diabétiques ont pu être équilibrés de la façon suivante :

4 par le simple régime,

1 par le régime associé à des médications orales,

11 par le régime associé à de l'insuline. Parmi ces sujets 9 ont été mis sous insuline zinc mixte, la dose moyenne se situant à 40 unités par jour, ce qui ne diffère pas sensiblement de la dose moyenne que nous utilisons chez des malades adultes atteints d'un diabète maigre primitif. Les deux derniers ne s'équilibrant pas correctement sous cette insuline ont dû être équilibrés, l'un sous un mélange d'insuline zinc mixte et zinc cristallisée, l'autre sous deux injections par jour d'insuline rapitard.

Cet équilibre dans la très grande majorité des cas s'est avéré durable, chaque malade retrouvant des doses de sortie voisines d'hospitalisation en hospitalisation. La plupart des accidents hypoglycémiques sont dus à l'indiscipline de nos malades, sauf dans les observations 6 et 14.

B. — **La pigmentation :**

Elle a été retrouvée dans tous les cas au moment du diagnostic. Si elle prédomine toujours au niveau des zones découvertes, elle n'a pas toujours les caractères typiques et la couleur grisâtre classique. Elle revêt souvent les caractères d'une pigmentation addisonnienne.

Cette pigmentation régresse sous traitement, de l'aveu même des malades et de leur entourage, et selon notre

appréciation personnelle. Il s'agit là d'appréciations purement subjectives, mais, en général, cette régression est apparemment évidente.

C. — L'état hépatique :

a) *L'hépatomégalie :* Elle est volumineuse dans la grande majorité des cas où elle revêt les caractères classiques : lisse et dure. Elle est, par contre, très faible et à peine perceptible dans deux cas (observations 5 et 16). Les hépatalgies spontanées sont fréquentes (observations 1, 4, 7, 10, 11, 17). A deux reprises cette hépatomégalie s'accompagnait d'une hypertension portale avec syndrome œdémato-ascitique (observations 1 et 16).

b) *La fonction hépatique :* Nous n'avons pratiquement jamais observé de modifications de la crase sanguine. Les résultats concernant les protides sanguins ont été obtenus de façon et par des techniques trop variables pour que nous puissions les évoquer. En ce qui concerne les tests de floculation et la B.S.P. que nous possédons dans 14 observations :

la B.S.P. est normale dans 7 observations, pathologique dans 5 observations ;

le test de Mac Lagan est normal dans 8 observations, pathologique dans 5 observations. Parmi les huit sujets normaux, 4 présentent une altération des tests de Hanger ou de Gros.

Si l'on considère ces 4 éléments dans leur ensemble, seuls 2 sujets sont entièrement normaux (observations 4 et 9).

c) *L'évolution sous traitement :* Le traitement de la surcharge ferrique que nous avons entrepris par la desferrioxamine donnée à la dose de 1 g par voie intramusculaire, tous les jours, une semaine sur deux, et associée, inconstamment, à une saignée par mois, nous a donné sur le plan hépatique les résultats suivants :

Observation

1 : réduction de l'hépatomégalie de 1 cm
5 : » » 1 cm volume normal
8 : » » 7 cm volume normal
9 : » » 4 cm volume normal
11 : » » 2 cm
13 : » » 4 cm

14 : » » 1 cm volume normal
15 : » » 3 cm
17 : » » 6 cm

Dans 4 cas nous avons donc observé un retour à un volume hépatique normal et parmi ceux-ci deux présentaient une hépatomégalie importante. Nous n'avons par contre pas noté de modifications sensibles sur les éléments du bilan biologique hépatique.

D. — Le dosage du fer sérique et le taux de saturation de la sidérophiline :

Les dosages de fer sérique chez nos malades se situent entre les chiffres extrêmes de 312 et 168 γ avant tout traitement. Le chiffre moyen se situe à 221 γ, chiffre très au-dessus de la normale.

Dans les mêmes conditions, le taux de saturation de la sidérophiline est situé entre 100 % et 60 %, la moyenne se situant à 69 %.

Il nous est apparu, dans la surveillance de nos malades, que les chiffres de la sidérémie et de la saturation de la sidérophiline étaient extrêmement variables durant la mise en traitement et pendant celui-ci. Nous attribuons cette variabilité aux échanges probables entre le fer des dépôts tissulaires et le fer plasmatique à la suite de la déplétion plasmatique consécutive aux injections de desferrioxamine.

E. — Les examens biopsiques :

Tous les examens biopsiques que nous avons été amené à pratiquer ont montré une surcharge de pigments ferriques tant dans les carottes de ponction biopsie hépatique que dans les prélèvements de biopsie gastrique. Par contre deux biopsies rectales pratiquées chez les mêmes malades n'ont pas montré d'imprégnation ferrique.

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE L'HÉMOCHROMATOSE

A. — L'élément pancréatique :

Nous avons pu étudier la sécrétion d'insuline pancréatique par la courbe de variation de l'insulinémie au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Parmi nos malades nous pouvons distinguer 3 groupes :

1er : 1 sujet non diabétique,

2me : 2 sujets présentant un diabète chimique,

3me : 14 sujets présentant un diabète patent.

Si nous prenons les moyennes des insulinémies observées dans chacun de ces groupes, nous obtenons les chiffres suivants :

non diabétiques :

23 - 95 - 80 - 70 - 45 - 33 - 27 moyenne 53

diabète chimique :

10,5 - 65 - 97 - 109 - 33 - 13 - 12,5 moyenne 49,5

diabète patent :

30 - 51 - 32 - 33 - 21 - 21 - 27 moyenne 30

La comparaison de ces différentes moyennes permet de noter les résultats suivants :

1) La courbe d'insulinémie du sujet non diabétique est dans les limites de la normale :

2) La courbe d'insulinémie des sujets présentant un diabète chimique a une flèche d'apparition retardée par rapport à celle du groupe précédent. La moyenne de l'insulinémie reste néanmoins comparable ;

3) On observe une diminution de la sécrétion globale d'insuline au cours de l'épreuve chez les sujets présentant un diabète patent.

Si l'on étudie maintenant le groupe des malades diabétiques, nous constatons que sur le plan de l'insulinémie, il s'agit d'un groupe particulièrement hétérogène. Nous notons en effet, une hyperinsulinémie dans l'observation 14 et des insulinémies très faibles ou nulles dans les observations 1, 3, 5, 16, 17. Entre ces extrêmes existent tous les intermédiaires.

On pourra nous objecter que les insulinémies faibles ou nulles résultent d'une inhibition de la sécrétion d'insuline endogène par un traitement insulinique au long cours, dans la mesure où 4 des 5 sujets ci-dessus sont des diabétiques connus et traités depuis longtemps. On sait maintenant qu'une telle action inhibitrice n'est pas réelle, et notre expérience sur les obèses diabétiques le prouve bien assez. La meilleure preuve, dans le cas qui nous occupe, est que si on fait la moyenne des insulinémies chez les malades qui sont connus et traités depuis plus ou moins de 10 ans, on obtient les résultats suivants :

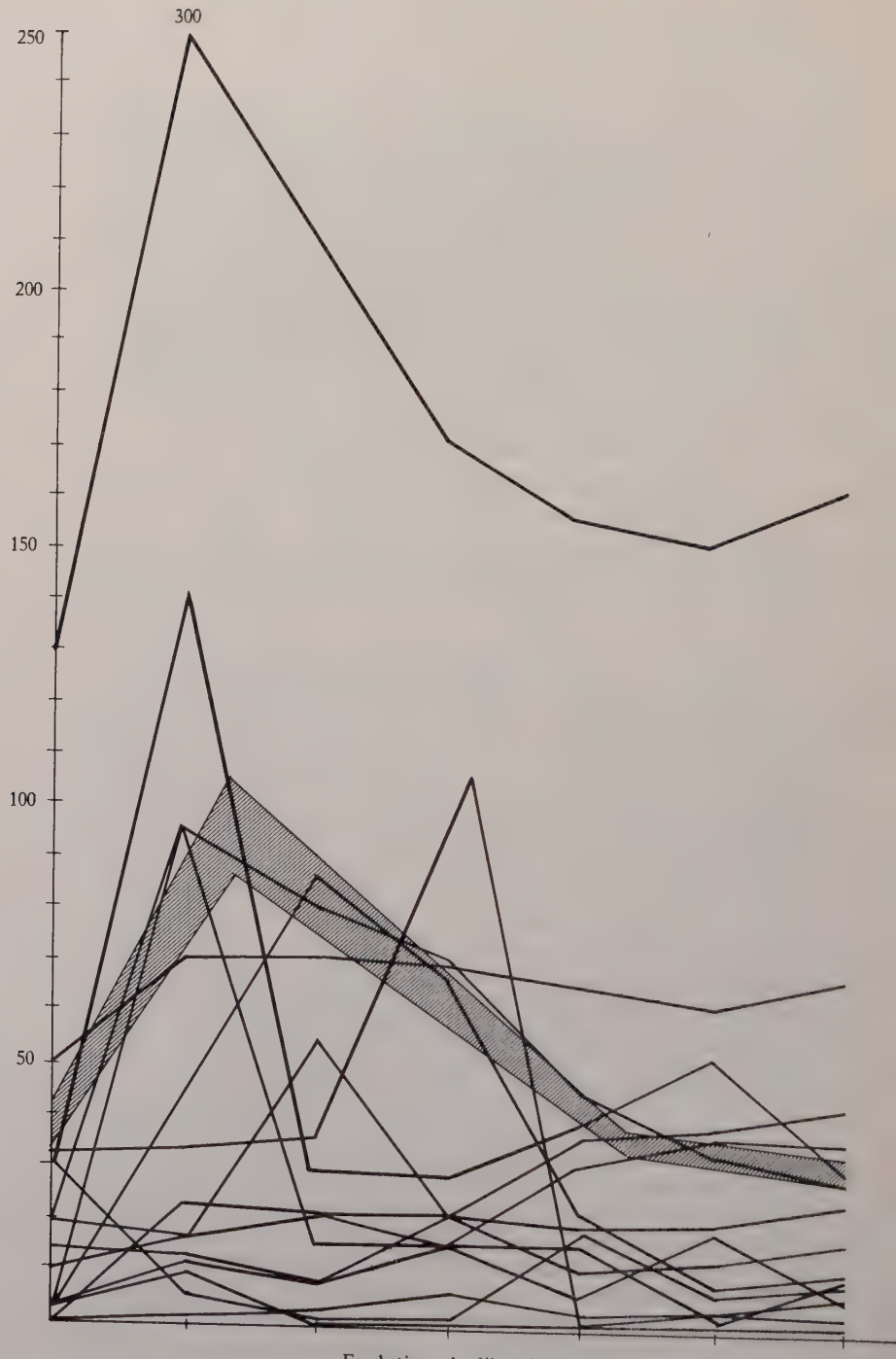
— diabète connu et traité depuis plus de 10 ans : 35 microunités/ml.

— diabète connu et traité depuis moins de 10 ans : 40 microunités/ml.

Ces résultats sont de même ordre, la différence de 5 microunités observée n'étant pas significative, compte tenu des écarts enregistrés.

L'existence d'insulinémies élevées et d'insulinémies nulles chez nos malades diabétiques, le fait que ces insulinémies sont en moyenne inférieures à celles que nous trouvons chez les malades porteurs de diabète chimique, tant dans notre étude que dans les cas publiés (8 et 108), lié à l'aspect histologique des lésions pancréatiques (94, 113), amène, logiquement, à considérer le diabète des hémochromatoses primitives comme caractérisé par un épuisement progressif de la capacité sécrétoire des cellules β des îlots de Langerhans. La durée de cet épuisement est variable, selon les malades (il convient de noter que les observations 1, 3, 5, 16, 17 portent sur des malades chez qui le diagnostic d'hémochromatose a été porté avant 40 ans, sur la notion de diabète avec hépatomégalie. Le dernier malade chez qui ce diagnostic a été porté précocément possède une insulinémie également faible en moyenne, observation 2), la gravité de leur maladie et les conditions thérapeutiques.

Un caractère différencie cependant nettement ce diabète du diabète par mutilation pancréatique directe, tel qu'on peut le voir dans les pancréatites chroniques, c'est son insulino-résistance habituelle au test d'Himsworth. Dans la série de malades que nous analysons, 11 tests d'Himsworth ont pu être pratiqués, 3 seulement présentent des caractères d'insulino-sensibilité. Si nous joignons à cette étude une étude antérieure portant sur 12 autres cas d'hémochromatose primitive, nous trouvons 11 sujets insulino-résistants et



Evolution de l'insulinémie
au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée

1 sujet indifférent. Au total, nous avons donc 22 sujets insulino-résistants (soit 85 % des cas), 1 sujet insulino-indifférent et 3 sujets insulino-sensibles. Ce caractère d'insulino-résistance implique donc la mise en évidence d'un facteur gênant l'action de l'insuline, ce qui a été l'un des objectifs constants des travaux de l'Ecole toulousaine.

Le retentissement pancréatique de l'insulino-résistance périphérique sera bien mis en évidence si nous étudions le coefficient d'insulino-sécrétion tel qu'il est défini (45bis) :

$$c = \frac{\text{insulinémie constatée}}{\text{insulinémie théorique}} \times 100$$

où l'insulinémie théorique est définie par la formule :

$$I = 50\ G - 1\ 2$$

où I représente l'insulinémie théorique
ou G est la glycémie considérée.

Pour obtenir C, nous faisons la somme de tous les coefficients obtenus aux différents temps de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, pour en faire ensuite la moyenne. Afin que notre étude soit faite sur un groupe d'hémochromatoses non diabétiques ou présentant un diabète chimique, assez important, nous avons également calculé ce coefficient sur les observations publiées par MM. Vachon, Gauthier, Tête, Bizolon et Kressmann (107). Nous joignons ainsi à notre unique sujet non diabétique les observations 12 à 16 de cette publication et à nos deux sujets présentant un diabète chimique les observations 6 à 10.

Nous trouvons ainsi les résultats suivants :

— sujets non diabétiques :

observation personnelle n° 13 : C = 104
observation n° 12 : C = 119
observation n° 13 : C = 131
observation n° 14 : C = 103
observation n° 15 : C = 112
observation n° 16 : C = 190

Ces sujets présentent tous une courbe d'insulinémie inscrite dans les limites de la normale. Leur coefficient moyen d'insulino-sécrétion est égal à 126. Il est donc supérieur à la normale théorique (égale à 100) pour chacune de nos observations.

— sujets présentant un diabète chimique :

observation personnelle n° 9 : C = 43
observation personnelle n° 12 : C = 99
observation n° 6 : C = 116
observation n° 7 : C = 97
observation n° 8 : C = 74
observation n° 9 : C = 126
observation n° 10 : C = 50

Le coefficient moyen est alors égal à 86. Ces sujets dont l'insulino-sécrétion est supérieure à la normale voient donc leur coefficient d'insulino-sécrétion diminuer et ils deviennent diabétiques.

Pour ce qui est des sujets présentant un diabète confirmé, le coefficient d'insulino-sécrétion est en moyenne très abaissé, à l'exception toutefois de notre observation n° 14.

B. — **L'élément polyendocrinien :**

a) *L'hypophyse :* Nous n'avons pas pratiqué d'exploration de la fonction hypophysaire chez nos malades.

b) *La corticosurrénale :* Nous avions pour la plupart de nos malades effectué des dosages urinaires des 17 hydroxycorticoïdes et des 17 cétostéroïdes. Le dosage des 17 hydroxycorticoïdes nous avait donné des résultats situés dans les limites de la normale, à l'exception de l'observation 9 et de l'observation 17. Chez tous nos malades, nous avons, à l'exception de l'observation 17, pratiqué un dosage de la cortisolémie. Celle-ci située entre les chiffres extrêmes de 18 et de 36 γ voit sa moyenne se situer à 26 γ, ce qui est dans la zone supérieure de normalité.

Il convient de noter que si nous prenons les sujets présentant une élimination de la B.S.P. pathologique, la moyenne des cortisolémies se situe à 32 γ (observations 3, 6, 16) ce qui est nettement au-dessus de la moyenne des autres sujets qui se situe alors à 24 γ. Ce résultat, d'ailleurs prévisible, témoigne sûrement d'un défaut de catabolisme hépatique des hormones stéroïdiennes lorsque existe un déficit fonctionnel important du foie.

c) *Les gonades :* Chez tous nos malades à qui nous avons pratiqué un dosage des 17 cétostéroïdes, nous avons noté un déficit excrétoire. Les chiffres limites se situent à 2 et 10 mg/24 h., la moyenne s'établissant à 5,2 mg/24 h.

A plusieurs reprises, nous avons pratiqué un test de Thorn (observations 1, 6, 9, 14, 17). Dans tous les cas nous avons noté une augmentation nette du taux des 17 céto-stéroïdes, à l'exception de l'observation 17.

De l'exploration endocrinienne que nous avons pratiquée, ressort que l'insuffisance surrénalienne, classique dans l'hémochromatose, ne se retrouve pas en ce qui concerne la fonction gluco-corticoïde. Par contre l'insuffisance d'excrétion des androgènes est constante et traduit un déficit glandulaire de type hypophysaire. L'existence d'une cortisolémie normale tant que la fonction hépatique est normale avait déjà été signalée (11). L'élévation de la cortisolémie dans les conditions d'une défaillance de la fonction hépatique est néanmoins un élément qui peut constituer un facteur d'insulino-résistance.

C. — **Le dosage des acides gras plasmatiques :**

En pratiquant un dosage des acides gras plasmatiques au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, nous avons mis en évidence une augmentation du taux de ces acides chez nos malades. Les chiffres obtenus se situent en permanence au-dessus des chiffres normaux et dépassent même souvent les chiffres obtenus, dans les mêmes conditions sur une série personnelle de 17 obèses non diabétiques. Sur l'ensemble de nos malades l'évolution de la courbe des acides gras libres donne en moyenne les chiffres suivants :

700 — 712 — 726 — 625 — 615 — 700 — 664

Si nous ne considérons que les sujets non diabétiques ou prédiabétiques, la courbe est alors la suivante :

629 — 700 — 438 — 303 — 360 — 565 — 611

Tandis que la courbe de nos sujets diabétiques avérés devient la suivante :

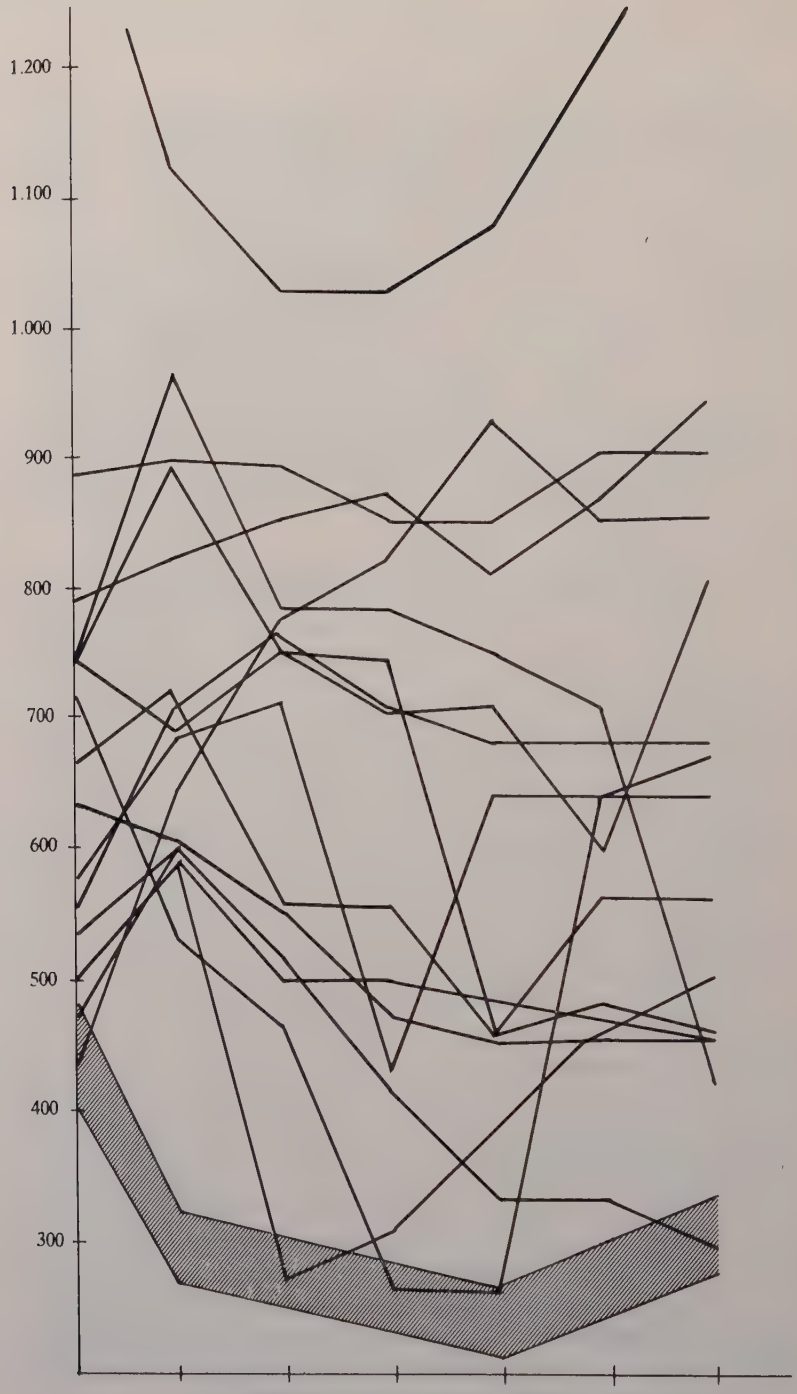
717 — 780 — 733 — 699 — 678 — 687 — 678

la courbe obtenue chez nos 17 obèses donne, quant à elle, les résultats suivants :

557 — 586 — 511 — 470 — 375 — 364 — 380

L'étude de ces différentes courbes nous permet de faire les commentaires suivants :

1) Notre courbe globale et la courbe obtenue à partir des sujets présentant un diabète patent sont en tous leurs points supérieures à la courbe de référence de nos 17 cas d'obésité.



Evolution du taux des acides gras libres
au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée

2) La courbe des sujets non diabétiques et prédiabétiques devient en ses trois points intermédiaires inférieure à la courbe des obèses. La chute entre le taux initial et le taux le plus faible est de 52 %.

3) La courbe des sujets diabétiques ne présente tout au long de l'épreuve qu'une variation très faible du taux des acides gras : 6 % à peine.

Au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, l'évolution du taux des acides gras libres est essentiellement variable, pouvant se ramener à 4 types de courbes :

courbe ascendante	: 1 cas
courbe ascendante en plateau	: 6 cas
courbe descendante en plateau	: 4 cas
courbe descendante	: 5 cas

Nous avons été frappés par les corrélations que l'on pouvait faire entre l'aspect de la courbe et le caractère de l'épreuve d'Himsworth. En effet, tous les sujets dont la courbe est ascendante, ascendante en plateau, descendante en plateau sont insulino-résistants. Parmi les sujets à courbe descendante (observations 9, 12, 4, 5, 1) trois présentent une insulino-sensibilité, tandis que l'épreuve n'a pas été effectuée chez les deux autres.

Ces données correspondent d'ailleurs avec les travaux de Randle (92) selon lesquels dans le diabète gras, l'élévation des acides gras libres et leur chute différée au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par rapport à ce que l'on notait chez le sujet normal était responsable du caractère insulino-résistant de ce diabète. Il notait par ailleurs, que l'effet hypoglycémiant de l'insuline ne commençait à se manifester qu'après que le taux plasmatique de ces acides ait atteint son minimum.

D. — L'élément hépatique :

L'altération des fonctions hépatiques dans l'hémochromatose nous apparaît comme moins modérée que selon l'opinion classique puisque seuls deux de nos 16 sujets diabétiques présentaient un bilan biologique hépatique normal.

Les explications proposées jusqu'ici pour rendre compte d'un facteur hépatique dans la genèse du diabète de l'hémochromatose, le rattachait à un épuisement des cellules β, déjà altérées par la surcharge ferrique, pour faire face à des hyperglycémies post-prandiales anormales par retard du

stockage glycogénique. Dans ces conditions, les malades devraient présenter au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée une hyperglycémie rapide suivie d'une onde d'hypoglycémie profonde et prolongée. Ce type de courbe se voit au cours des cirrhoses alcooliques. Nous n'avons jamais observé de courbe de ce type chez nos malades.

Il nous est apparu intéressant de comparer les résultats des dosages des acides gras libres chez les sujets de notre étude qui avaient une B.S.P. normale et une B.S.P. pathologique. Le taux des acides gras libres se répartit alors de la façon suivante :

— sujets à B.S.P. normale : 650 microéquivalents/l.
— sujets à B.S.P. pathologique : 801 microéquivalents/l.

Le taux des acides gras libres donné ici est obtenu en faisant la moyenne globale des moyennes des 7 valeurs du taux des acides gras libres observées au cours de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

De la même façon, si nous prenons, d'une part des sujets à bilan hépatique normal et d'autre part les sujets à bilan hépatique pathologique, les chiffres obtenus sont les suivants :

— sujets à bilan hépatique normal : 503 microéquivalents/l.
— sujets à bilan hépatique altéré : 768 microéquivalents/l.

Ces différences sont d'autant plus significatives que les sujets à bilan hépatique normal (observations 7 et 9) sont ceux dont la moyenne des taux des acides gras libres est la plus basse.

Il nous semble donc logique de relier l'élévation des acides gras libres plasmatiques à une altération des fonctions hépatiques. Un tel résultat n'a d'ailleurs rien de surprenant quand on sait le rôle du foie dans le métabolisme de ces substances. Notons que la même anomalie métabolique a, par ailleurs, été déjà observée et publiée dans les cirrhoses d'autre origine (75).

E. — **La présence de fer dans les mitochondries :**

La présence de fer dans les mitochondries est un élément d'insulino-résistance possible sur lequel a longuement insisté l'Ecole toulousaine (29, 32). Ce rôle a déjà été discuté au chapitre II.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, le diabète de l'hémochromatose apparaît comme un diabète d'origine pancréatique. Mais ce diabète diffère radicalement du diabète des pancréatites chroniques de par son caractère habituellement insulino-résistant à l'épreuve d'Himsworth.

Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs qui peuvent expliquer cette insulino-résistance :

1° — Comme dans le diabète gras en sa période floride existe une élévation importante des acides gras libres plasmatiques. Mais ici, cette élévation prend son origine dans l'insuffisance de la fonction hépatique.

2° — Cette insuffisance hépatique, responsable, dans ses formes évoluées d'une élévation de la cortisolémie peut entraîner un autre facteur d'insulino-résistance.

3° — L'imprégnation des mitochondries par le fer gêne les métabolismes cellulaires.

Tous ces facteurs d'insulino-résistance entraînent un surmenage des cellules β des îlots de Langerhans, qui, surchargés de fer, élèvent néanmoins leur coefficient d'insulinosécrétion durant la période qui précède l'apparition du diabète. Durant la période de diabète chimique, ce coefficient retourne vers des chiffres normaux pour s'effondrer progressivement durant l'évolution du diabète franc qui devient alors acido-cétosique.

Vu : *le Président de Thèse,*

Y. DENARD

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 14 mars 1972

Le Président de l'Université Paul Sabatier,

L. LARENG

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. Albahary C., Renault J., Labarthe P. et Girard J. — Un nouveau chélateur du fer : la desferrioxamine. VII[e] Congrès international de médecine interne, Munich ,sept. 1962. (Thiene édit., 1963, pp. 570-590).

2. Albahary C., Phu-Lich C., Boudène C. et Martin S. — Traitement de soustraction du fer dans les sidéroses. *Thérapie,* 1964, *19,* 201-217.

3. Albeaux-Fernet M., Chapot J. et Romini J.D. — L'atteinte des glandes endocrines dans l'hémochromatose (pancréas excepté). *Sem. Hôp. de Paris,* 1961, *37,* 2237-2246.

4. Althausen J.L., Doigt R.K., Weiden S., Motteram R., Turner C.N. et Moore A. — Haemochromatosis. Investigations of 29 cases. *Arch. of intern. med.,* 1951, *88,* 553.

5. Aron E. et Prat C. — La fixation thyroïdienne de l'iode 131 dans les cirrhoses alcooloques. *Arch. mal. app. dig.,* 1956, *47,* 860-866.

6. Azerad E. — Le diabète bronzé. *Arch. biol. méd.,* 1954, 1, 25.

7. Azerad E., Lubetzki J. et Rosselin G. — Les aspects endocriniens de l'hémochromatose idiopathique. *Le Diabète,* 1963, *11,* 15-19.

8. Balcerzak S.P., Mintz D.H. et Westerman M.P. — Diabetes mellitus and idiopathic haemochromatosis. *Amer. J. med. sc.,* 1968, *255,* 53-62.

9. Bastenie P.A. et Pirart J. — Hémochromatose et diabète. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

10. Bastide R. — Contribution à l'étude clinique de la cirrhose pigmentaire. Thèse (Lyon), 1956.

11. Bayard F. — Le dosage des 17 Hydroxycostéroïdes non conjugués. Mise au point d'une méthode et applications cliniques. Thèse (Toulouse), 1968.

12. Benoît J. — Séminaire sur l'histophysiologie du complexe hypophyso-hypothalamique. Paris (C.N.R.S. éditeur), 1961, 326-342.

13. Bocquet L. — Hémochromatoses. Données récentes. *Gazette méd. de France,* 1967, *3-5,* 2949-2961.

14. Boulin R. — Etude statistique de 70 cas de cirrhose bronzée. *Presse méd.,* 1945, *53,* 326.

15. Boulin R. et Uhry P. — Le diabète bronzé. IIe Congrès intern. de thérapeutique, Bruxelles, 1949 (Arcis. éd.), p. 167.

16. Boulin R. et Bamberger J. — L'hémochromatose familiale. *Sem. Hôp. de Paris*, 1953, *29*, 3153.

17. Bour H., Tutin M., Pasquier R., Riquoin Y., Akhoune M. et Fendler J.P. — Cirrhoses du foie et trouble de la glycorégulation. Rapport aux Ve Journées du Diabète de l'Hôtel-Dieu de Paris, mai 1964.

18. Bourrel M., Pirot D., Lenoir P., Legall J.Y., Jegat Y. et Chamoul A. — Etude comparative de la régulation glycémique au cours de la maladie diabétique et de l'hémochromatose idiopathique. *Sem. Hôp. de Paris*, 26 juin 1966, 1917-1926.

19. Bourrel M., Simon M., Ferrand B., Pawlotsky Y. et Lenoir P. — Quatre observations de pancréatite calcifiante dans l'hémochromatose. *Sem. Hôp. de Paris*, 1970, *46*, 13, 879-884.

20. Cachera R. et Lamotte M. — Myxœdème et signes neurologiques associés dans une cirrhose pigmentaire. *Presse méd.*, 1948, *38*, 445.

21. Caroli J. et Etève J. — Le foie dans les hémochromatoses. *Arch. biol. méd.*, *1*, B19, 26 février 1954,

22. Claude H. et Sourdel M. — Hémosidérose viscérale et insuffisance pluriglandulaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd., Hôp. de Paris*, 1912, *28*, 32.

23. Colwell A.L. et Weiger R.W. — Inhibition of insulin action by serum gamma globulin. *J. lab. clin. med.*, 1956, *47*, 844-861...

24. Conrad M.E. et Schade S.G. — Ascorbic acid chelates in iron absorption. A role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology*, juillet 1968, 35-45.

25. Conte M., Ristelhueber J. et Julien C. — Hémochromatose grave traitée par saignées répétées et améliorée. *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1958, *74*, 1-2, 270-274.

26. Darnaud C., Denard Y. et Serena J. — Le facteur surrénal au cours du diabète bronzé. *Arch. mal. app. dig.*, 1951, *40*, 9-10, 1106-1108.

27. Darnaud C., Mériel P., Denard Y., Moreau G. et Voisin R. — Vingt-cinq cas d'hémochromatose. *Revue méd. française*, février 1957, 89-94.

28. Darnaud C., Denard Y., Moreau G., Voisin R. et Pujol M. — Acidose grave réduite par la cortisone au cours d'une hémochromatose. *Le Diabète*, 1958, *3*, 115-119.

29. Darnaud C., Denard Y., Moreau G. Voisin R. et Bertrand J. — L'insulino-résistance au cours de l'hémochromatose. XXXIVe Congrès français de médecine, Lyon 1963 (Masson).

30. Darnaud C., Denard Y. Moreau G. et Voisin R. — Le diabète de l'hémochromatose primitive. *Revue méd. française*, 1964, *79*, 173-175.

31. Darnaud G., Denard Y., Voisin R. et Lemozy J. — La desferrioxamine dans le traitement de l'hémochromatose. *Arch. mal. app. dig.*, 1964, *53*, 3, 334-338.

32. Darnaud C., Denard Y., Moreau G. et Voisin R. — La muqueuse gastrique dans l'hémochromatose. *Rev. méd. de Toulouse*, 1967, *111*, 385-402.

33. Darnaud C. et Darnaud J. — Le diabète de l'hémochromatose primitive. *Le Journal des Agrégés*, 1, 6-9 (juin-sept. 1968), 143-146.

34. Darnis F. — Les hémochromatoses. *Rev. intern. d'hépatologie*, 1955, *5*, 1, 63-146.

35. Darnis F. — L'évolution du syndrome biologique dans les hémochromatoses traitées par saignées répétées. Journées de biologie méd., 15 janvier 1958.

36. Darnis F. — L'hémochromatose idiopathique familiale. *Revue du prat.*, 1958, *8*, 26, 2985-3006.

37. Darnis F. — Pathogénie et traitement des hémochromatoses. *Pathologie biologie*, 1958, *34*, 11-12, 873-890.

38. Davis W.D. et Arrowsmith W.R. — The effect of repeated bleading un haemochromatosis. *J. lab. and clin. med.*, 1950, *36*, 814.

39. Decourt J. et Michard J.P. — Le rôle de l'hypophyse dans le déficit endocrinien des hémochromatoses. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

40. De Gennes L., Delorme J. et Boyer de Méricourt. — Sur un nouveau cas de cirrhose pigmentaire avec myxœdème et myocardie. *Bull. et mém. Soc. méd., Hôp. Paris*, 1935, *51*, 1088.

41. De Gennes L. — Les aspects endocriniens des cirrhoses bronzées. *Revue intern. d'hépatologie*, 1952, *1*, 30.

42. De Gennes L. et Mathieu de Fossey B. — Le syndrome endocrinien de la cirrhose bronzée. *Revue intern. d'hépatologie*, 1959, *9*, 311-328.

43. De Gennes L., Guillon J., Mathieu de Fossey B. et Batrinos M. — La fonction surrénale dans les hémochromatoses. First intern. congres on endocr. *Acta endrocrinologica*, 1960, Suppt. 1.

44. Delbarre F. — L'ostéoporose des hémochromatoses. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, *36*, 3279, S.P. 575 et 3294, S.P. 590.

45. Domart A., Labram C. et Berger R. — A propos de diabète insulino-résistant transitoire compliquant une cirrhose avec hémochromatose secondaire. Les hyperglycémies des cirrhoses éthyliques. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 25-30.

46. Dymock I.W., Miller J.P.G., Godfrey B.E. et Williams R. — Surcharge en fer dans l'hémochromatose. *Proc. roy. soc. of med.*, 1970, *63*, 12, 1127-1230.

47. Fielding J. — Accumulation of iron and desferrioxamine. *Proc. roy., soc. med.*, 1970, *63*, 12, 1218-1221.

48. Finch S.C. et Finch C.A. — Idiopatic haemochromatosis : an iron storage disease. *Medicine*, 1955, *34*, 381-430.

49. Galton D.I. — Diabetic retinopathy and haemochromatosis. *Brit. med. J.*, 1er mai 1965, p. 1169.

50. Gilbert Dreyfus et Savoie J.C. — Le testicule dans la cirrhose bronzée. *Sem. Hôp. Paris*, 1951, *19*, 737.

51. Gilbert Dreyfus. — La fonction testiculaire dans l'hémochromatose idiopathique. *Rev. française endocr. clin.*, 1959, *10*, 3, 191-203.

52. Gilberd Dreyfus, Delzant G., Thervet F. et Ghnissia J.P. — L'hémochromatose idiopathique familiale. *Gazette des Hôp.*, 10 juin 1960, 871-874.

53. Gilbert Dreyfus, Sebaoun J., Delzani G. et Dray F. — Le panpituitarisme d'origine hypothalamique à la lumière des explorations dynamiques. *Presse méd.*, 1963, *71*, 327-328.

54. Girard M. — Le traitement des hémochromatoses. *Revue du Prat.*, 1958, *8*, 26, 3041-3044.

55. Girard M., Plauchu M., Fayolle J. et Bastide R. — Contribution à l'étude clinique de la cirrhose pigmentaire. *J. méd. Lyon*, 1957, *29*, 71.

56. Guillon J. et Delorme G. — Le diabète de l'hémochromatose. *Revue franç. d'endocr. clin.*, 1961, *2*, 339.

57. Guillon J. et Delorme G. — Cinquante observations d'hémochromatose idiopathique. *J. méd. Nantes*, 1961, *1*, 2.

57bis. Guillon J. — Le mécanisme pathogénique du diabète de l'hémochromatose. XXXIVe Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

58. Guillon J., Le Bidic L. et Charbonnel B. — Aspects actuels du diabète de l'hémochromatose. *Revue C.H.U.*, 1971, *17*, 47-50.

59. Hanot V. et Chauffard A. — Cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré. *Revue de méd.*, 1882, *2*, 385.

60. Harvier P., di Matteo J. et Deuil R. — Le diabète bronzé familial. A propos de huit observations personnelles. *Paris méd.*, 1937, *37*, 79.

61. Hedinger C. — Zur Pathogenese der Hemochromatose als Syndrom. *Helv. me. Acta.*, 1953. Suppt. 32, 20.

62. Hoffetter J.R. — Danger du traitement de l'hémochromatose par saignées. *Gastroenterologia*, 1957, *87*, 3-4, 186-191.

63. Houston J.C. — Phlebotomy for haemochromatosis. Effects of removing 52 pints of blood in 16 months. *Lancet*, 1953, *264*, 766.

64. Joslin P. — Treatment of diabetes mellitus. Lea et Fibiger, Philadelphie, 1959.

65. Julien Ch., Mme Lemonnier F., Etienne G., Rutmann A. et Caroli J. — Hémochromatose et desferrioxamine (premiers résultats à propos de 7 cas). Soc. nat. franç. de gastro-entro., 1er avril 1963. *In arch. mal. app. dig.*, 1963, *52*, 6, 669-678.

66. Justin-Besançon L., Lamotte M., Lamotte-Barrillon S. et Martin E. — Les hémochromatoses idiopathiques. XXXIVe Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

67. Kissel P., Debry G., Marchal Cl. et Glabecke B. — L'insulino-résistance au cours du diabète de l'hémochromatose. *Revue franç. d'endocr. clin.*, 1964, *5*, 309-339.

68. Knauer C.M., Gamble C.N. et Monroe L.S. — The reversal of hemochromatotic cirrhosis by multiple phlebotomies. Report of a case. *Gastroenterolgy*, 1965, *49*, 667-671.

69. Kondakis X. — Contribution à l'étude du diabète de l'hémochromatose idiopathique. Thèse (Paris) 1958.

70. Labbé M., Boulin R. et Petresco M. — Le diabète bronzé. *Annales de méd.*, 1935, *37*, 5.

71. Labbé M., Boulin R. et Ullmann. — Diabète bronzé et insuffisance surrénalienne. *Bull. et mém. soc. méd. Hôp. Paris*, 1936, *52*, 1347.

72. Labbé M., Boulin R. et Uhry P. — Diabète bronzé avec infantilisme tardi. *Presse méd.*, 1936, *44*, 537-539.

73. Lang S.T., Goldstein M.S. et Levine R. — Influence of the liver on captation of glucose by extra hepatic tissues. *Amer. J. physiol.*, 1954, *177*, 447-450.

74. Luton J.P., de Gennes J.L., et Rambert P. — Association d'hémochromatose et d'hyperlipémie avec démonstration de la transmission génétique des deux troubles. *Bull. et mém. soc. méd. Hôp. Paris*, 1966, *2*, 12.

75. Maguenat P., Borel G.A. et Felber J.P. — Le diabète du cirrhotique. *Revue méd.-chir., maladies foies, pancréas, rate*, 1967, *45*, 2, 103-114.

76. Marble A. et Bailey C.C. — Haemochromatosis. *Amer. J. med. Sc.*, 1951, *11*, 590.

77. Marie P. — Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie. *Semaine méd.*, 1895, *15*, 229.

78. Mathieu de Fossey B., Bricaire H. et de Gennes L. — Un nouveau test d'exploration hypophysaire : le test à la métopirone. *Presse méd.*, 1961, *69*, 1635-1637.

79. Michon P., Larcan A., Huriet C. et Vert P. — Hémochromatose et insulino-résistance, *Le Diabète*, 1961, *9*, 128.

80. Mirouze J. — Diagnostic anatomique des hémochromatoses. *La Revue du prat.*, 1958, *8*, 26, 3019-3033.

81. Mirouze J., Cristol P., Jaffiol C., Baduch A. et Satinger A. — Test à la métopirone dans le diabète sucré. *Annales d'endocr.*, 1962, *23*, 481-495.

82. Mirouze J. — Le devenir des hémochromatoses traitées par saignées répétées. *Semaine des Hôp.*, 1964, *40*, 43-47, 2299-2310.

83. Mirouze J. et Schoulker Y. — Physionomie actuelle du diabète sucré au cours de l'hémochromatose idiopathique. *Presse méd.*, 1967, *75*, 45, 2245-2250.

84. Noury S. — Le syndrome endocrinien de l'hémochromatose. *La Clinique*, juillet-août 1964, *59*, 597.

85. Pecker S. et Gastard J. — Le diabète de l'hémochromatose. *Clinique*, 1964, *59*, 597, 431-435.

86. Piguet H. — Le foie dans l'hémochromatose idiopathique. *Gazette méd. de France*, 1966, *1*, 6, 2529-2538.

87. Pirart J. et Bastenie P.A. — Complications vasculaires dans 34 cas de diabète bronzé. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

88. Pitchu C.S., Williams R. et Newman F. — Essai de nouveaux chélateurs dans le traitement de l'hémochromatose. IX[e] Congrès de la Soc. intern. d'hématologie, Mexico 1962.

89. Potton G. et Gouteyron J. — Défaillance cardiaque au cours d'une cirrhose pigmentaire avec diabète traitée par saignées. *Lyon méd.*, 1960, *104*, 1109-1117.

90. Pozza G. et Guidoni A. — Studies on the diabetic syndrome of idiopathic haemochromatosis. *Diabetologia*, 1968, *4*, 2, 83-86.

91. Rambert P. et Piguet H. — Troubles de la glycorégulation dans dans l'hémochromatose en dehors du diabète. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

92. Randle P.J. — The glucose fatty acid cycle. On the nature and treatment of diabetes mellitus. Excerpta medica found 1965, New-York, 496-505.

93. Rogers W.F. — Familial haemochromatosis with comments on adrenal function in haemochromatosis. *Amer. J. med. Sc.*, 1950, *220*, 530-539.

94. Sheldon J.H. — Haemochromatosis. London (*Oxfort university Press*), 1935, 382.

95. Spellberg M.A. — Treatment of haemochromatosis. *Amer. J. gastro-enterol.*, 1969, *51*, 6, 516-522.

96. Stauffer M.H., Butt H.R. et Dockerty M.B. — Haemochromatosis. Clinical features and methods of diagnosis in 27 cases. *Gastroenteroly*, 1954, *27*, 31.

97. Stocks A.E. et Martin F.I.R. — Hypophyseal functions in haemochromatosis. *Amer. J. med.*, 1968, *45*, 3, 839-845.

98. Tchobroutsky G., Tutin M. et Rathery M. — Le traitement du diabète de l'hémochromatose. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

99. Traissac F.J., Bernard C. et Faivre J. — Réflexions sur le diabète dans l'hémochromatose. *Le Diabète*, 1964, *3*, 203-207.

100. Tripod J., Kerberle H. et Schmid K. — La desferrioxamine. Un nouvel aspect pharmacodynamique de la mobilisation du fer. IX[e] Congrès intern. d'hématologie, Mexico, 1962.

101. Tutin M. — Problèmes thérapeutiques particuliers au diabète de l'hémochromatose. *J. méd. chir. prat.*, 1969, *140*, 21-24, 1011-1016.

102. Tutin M. — Enquête sur les résultats du traitement de l'hémochromatose par les saignées. *Semaine des Hôp.*, 8 mars 1964, 729-737.

103. Uhry P., Marcel G. et Cohen A. — Hémochromatose et insulinorésistance. *Le Diabète*, 1968, *6*, 52.

104. Vachon A. et Palard P. — Traitement des hémochromatoses. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

105. Vachon A. et Palard P. — Evolution du diabète des hémochromatoses sous l'influence des saignées et de l'association saignées-desferrioxamine. *Arch. mal. appareil dig.*, 1963, *52*, 10, 1046-1051.

106. Vachon A., Dorche P., Palard P., Tête R. et Cormier J.P. — Evolution de la sidérémie des cirrhoses pigmentaires dépigmentées. *Arch. maladies app. dig.*, 1965, *54*, 10, 1091-1092 et 1965, *54*, 12, 1213-1218.

107. Vachon A., Vignon G., Chatin B. et Mmes Pansu et Chapuy. — Insuffisance parathyroïdienne des hémochromatoses. *Rev. méd. de Lyon*, 1970, *19*, 13, 543-552.

108. Vachon A., Gauthier J. Tête R., Bizolon et Kressmann P. — Le dosage de l'insuline plasmatique dans l'hémochromatose primitive. *Revue lyonnaise de méd.*, 1970, *10*, 13, 27-40.

109. Vague J., Bernard P., Coduccioni J.L., Garrigues J.C., Boyer J. et Graticos J. — L'activité cortico-surrénale dans l'hémochromatose. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

110. Vallance Owen J. — Synalbumin insulin antagonisme and diabetes. Ciba found. *Colloquia on endocr.*, 1964, *15*, 217-234.

111. Von Recklinghausen. — Ueber Hämochromatose Tag. deut. *Nat. med. Aertze in Heildelberg*, 1889.

112. Walsh J.R., Mass R.E., Smith F.W. et Lange V. — Iron chelation with desferrioxamine in hepatic dis ase. *Gastroenterology*, 1965, *48*, 2, 134-140.

113. Warren S. et Lecompte P.M. — The pathology of diabetes mellitus. Lea et Febiger, Philadelphie, 1952.

114. Warter J., Weill J.P. et Horrenburger D. — Hémochromatose familiale, cancer surrénalien, kyste de la poche de Rathke. *Strasbourg méd.*, 1954, *8*, 404.

115. Warter J., Weill J.P. et Mme Weill-Bousson. — Les manifestations endocriniennes des hémochromatoses. XXXIV[e] Congrès français de méd., Lyon 1963 (Masson).

116. Weill J.P. — Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire. Thèse, Strasbourg, 1954.

117. Witzleben C.L. et Chaffey N.J. — *Journ. exp. med.*, 1962, *115*, 722.

Addenda :

35[bis]. Darnis F. — Les hémochromatoses. *Nouvelle Presse Médicale*, 15-1-72, tome *1*, n° 3, 159-162.

45[bis]. Duprey J., Lubetzki J., Azerad E. — Vers une meilleure approche de la fonction béta langerhansienne dans le diabète sucré : le coefficient d'insulino-sécrétion. *Presse méd.*, 1972, *47*, 7/XI/70, 2057-2060.

46[bis]. Dymock I.W. et Williams R. — Haemochromatosis and diabetes. *Postgraduate medical journal*, *47*, suppl. 79-83 (janvier 1971).

93[bis]. Saddi R. — Problèmes physiopathologiques des hémochromatoses. *Vie Méd.*, octobre 1966, *47*, p. 1323-1336.

94[ter]. Sebaoun J. — L'insuffisance testiculaire des hémochromatoses. *Vie Méd.*, octobre 1966, *47*, p. 1425-1429.

109[bis]. Vague J., Bernard P.M., Codaccioni J.L., Boyer J., Jacquet P. — Exploration endocrinienne, pancréas excepté, de 15 cas d'hémochromatoses primitives et secondaires. *Vie Méd.*, octobre 1966, *47*, p. 1403-1416.

IMPRIMERIE CLEDER
28, rue de la Pomme
T O U L O U S E